

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7032428号
(P7032428)

(45)発行日 令和4年3月8日(2022.3.8)

(24)登録日 令和4年2月28日(2022.2.28)

(51)国際特許分類

C 07D 231/12 (2006.01)
C 07D 403/04 (2006.01)

F I

C 07D 231/12
C 07D 403/04C
C S P

請求項の数 2 (全50頁)

(21)出願番号 特願2019-552891(P2019-552891)
 (86)(22)出願日 平成30年3月29日(2018.3.29)
 (65)公表番号 特表2020-515557(P2020-515557
 A)
 (43)公表日 令和2年5月28日(2020.5.28)
 (86)国際出願番号 PCT/EP2018/058056
 (87)国際公開番号 WO2018/178227
 (87)国際公開日 平成30年10月4日(2018.10.4)
 審査請求日 令和3年1月28日(2021.1.28)
 (31)優先権主張番号 62/479,493
 (32)優先日 平成29年3月31日(2017.3.31)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 A S T R A Z E N E C A A K T I E B
 O L A G
 スウェーデン国エスエー-15185
 セーデルティエ
 (74)代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74)代理人 100156144
 弁理士 落合 康
 (72)発明者 クレイグ・ステュワート
 英国エスケイ10・4ティジー、チェシ
 ャー、マックルズフィールド、オルダリ
 ー・パーク、アストラゼネカ・アール・
 アンド・ディ

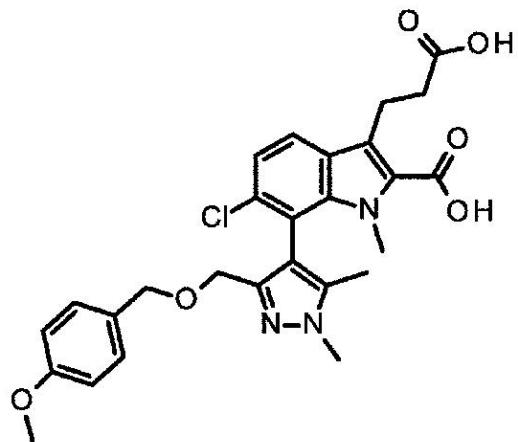
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 M C L - 1 阻害剤の合成

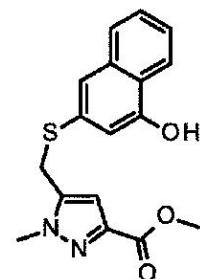
(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

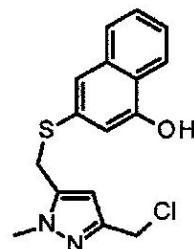
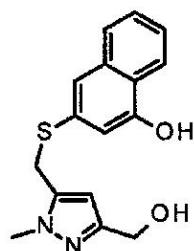
【化 1】



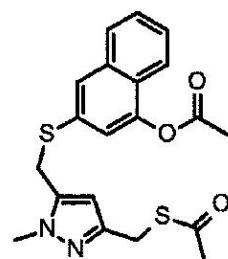
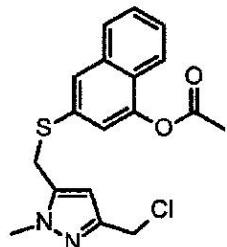
10



20



30



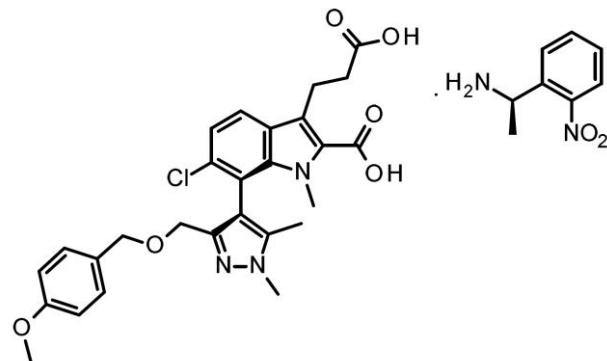
及び

から選択される化合物、又はその塩。

【請求項2】

40

【化 2】



10

である、請求項 1 に記載の化合物の塩。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

骨髄性細胞白血病 1 (Mcl-1) は、タンパク質の BCL-2 ファミリーの重要な抗アポトーシス性メンバー、及び細胞生存の主要制御因子である。MCL1 遺伝子の増幅及び / 又は Mcl-1 タンパク質の過剰発現は複数のがんタイプにおいて観察されてきており、腫瘍発生に一般に関係していると見なされている。実際は、MCL1 は、ヒトのがんにおいて最も頻繁に増幅される遺伝子の 1 つである。多くの悪性腫瘍において、Mcl-1 は決定的な生存因子であり、種々の抗がん剤に対する薬剤耐性を媒介することが示された。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

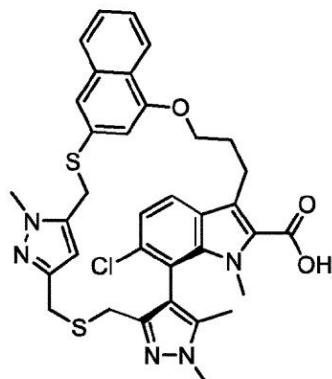
Mcl-1 は、アポトーシス促進タンパク質、例えば、Bim、Noxa、Bak、及び Bak に結合し、それらの細胞死誘発活性を中和することによって、細胞生存を促進する。Mcl-1 の阻害は、それによってこれらのアポトーシス促進タンパク質を放出し、生存のために Mcl-1 に依存する腫瘍細胞におけるアポトーシスの誘発をもたらすことが多い。したがって、Mcl-1 を治療的に標的とすることは、単独で又は他の治療と組み合わせて、多数の悪性腫瘍を処置し、多くのヒトがんにおいて薬剤耐性を克服する有望な戦略である。(R_a) - (+) - 17 - クロロ - 5, 13, 14, 22 - テトラメチル - 28 - オキサ - 2, 9 - ジチア - 5, 6, 12, 13, 22 - ペンタアザヘプタシクロ [2.7.1.1.4, 7.011, 15.016, 21.020, 24.030, 35] オクタトリアコンタ - 1 (37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35 - トリデカエン - 23 - カルボン酸 (化合物 1 と称する) と化学的に命名される化合物 :

30

40

50

【化1】



化合物1

10

は、下記でより詳細に記載するように強力なM_c1-1阻害剤である。したがって、効率的な様式で化合物1を合成する新規な方法を開発することが必要とされている。

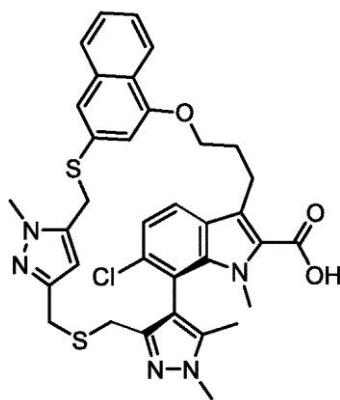
【課題を解決するための手段】

【0003】

本明細書において提供するのは、化合物1：

【化2】

20



化合物1

30

の合成のために有用なプロセス及び中間体である。

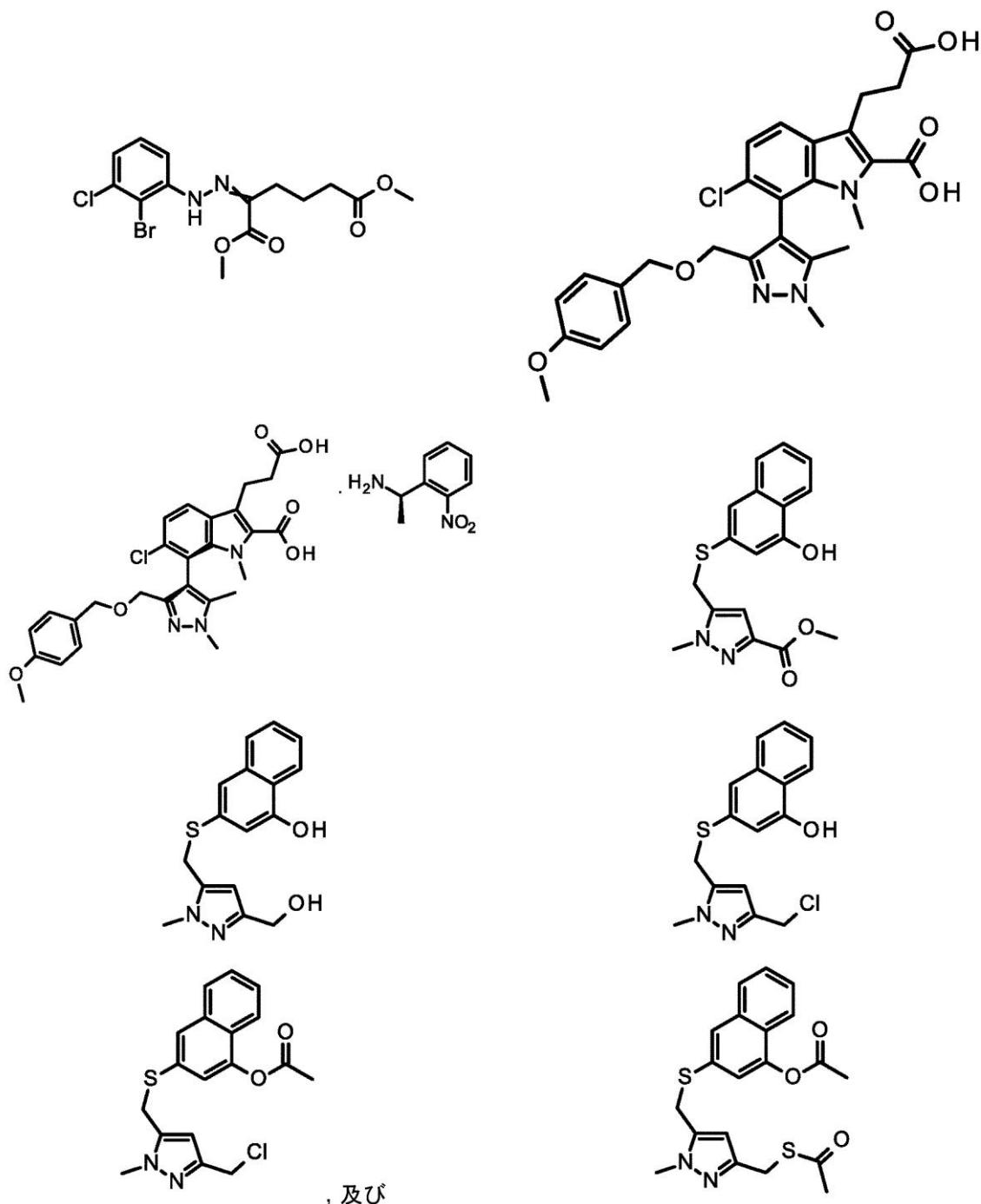
【0004】

一部の実施形態では、開示されているのは、下記の中間体、及びその任意の塩、ならびにその合成である。

40

50

【化 3】



【図面の簡単な説明】

40

【0005】

【図1】フォームA (R_a) - 17 - クロロ - 5 , 13 , 14 , 22 - テトラメチル - 28 - オキサ - 2 , 9 - ジチア - 5 , 6 , 12 , 13 , 22 - ペンタアザヘプタシクロ [2.7.1.1.4 , 7.011 , 15.016 , 21.020 , 24.030 , 35] オクタトリアコンタ - 1 (37) , 4 (38) , 6 , 11 , 14 , 16 , 18 , 20 , 23 , 29 , 31 , 33 , 35 - トリデカエン - 23 - カルボン酸一水和物の粉末X線回折図を例示する。

【図2】フォームA (R_a) - 17 - クロロ - 5 , 13 , 14 , 22 - テトラメチル - 28 - オキサ - 2 , 9 - ジチア - 5 , 6 , 12 , 13 , 22 - ペンタアザヘプタシクロ [2.7.1.1.4 , 7.011 , 15.016 , 21.020 , 24.030 , 35] オ

50

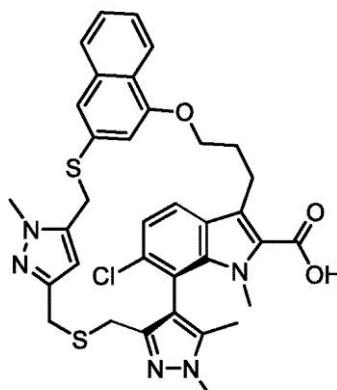
クタトリアコンタ - 1 (3 7) , 4 (3 8) , 6 , 1 1 , 1 4 , 1 6 , 1 8 , 2 0 , 2 3 , 2 9 , 3 1 , 3 3 , 3 5 - トリデカエン - 2 3 - カルボン酸 - 水和物の示差走査熱量測定 (D S C) 及び熱重量分析 (T G A) トレースを例示する。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 6 】

一部の実施形態では、本明細書において提供するのは、(R a) - (+) - 1 7 - クロロ - 5 , 1 3 , 1 4 , 2 2 - テトラメチル - 2 8 - オキサ - 2 , 9 - ジチア - 5 , 6 , 1 2 , 1 3 , 2 2 - ペンタアザヘプタシクロ [2 7 . 7 . 1 . 1 4 , 7 . 0 1 1 , 1 5 . 0 1 6 , 2 1 . 0 2 0 , 2 4 . 0 3 0 , 3 5] オクタトリアコンタ - 1 (3 7) , 4 (3 8) , 6 , 1 1 , 1 4 , 1 6 , 1 8 , 2 0 , 2 3 , 2 9 , 3 1 , 3 3 , 3 5 - トリデカエン - 2 3 - カルボン酸 (化合物 1) :

【化 4】



化合物 1

10

20

の合成のために有用なプロセス及び中間体である。

【 0 0 0 7 】

化合物 1 は、以下の実施例 1 において例示するような強力な M c l - 1 阻害剤であり、血液悪性腫瘍、例えば、急性骨髓性白血病、多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫及び固体腫瘍、例えば、非小細胞肺がん (N S C L C) 、小細胞肺がん (S C L C) 、乳がん、神経芽細胞腫、前立腺がん、黒色腫、膵臓がん、子宮がん、子宮内膜がん及び結腸がんを含めたがんの処置において有用であり得る。化合物 1 の構造の複雑性によって、効率的な合成に到達することは、有望ながん処置として化合物 1 を開発することにおける重要な態様であり得る。

30

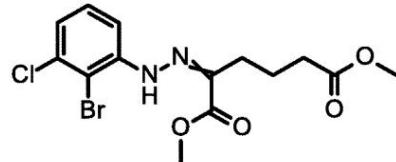
【 0 0 0 8 】

中間体

一部の実施形態では、開示されているのは、(E / Z) - ジメチル 2 - (2 - (2 - プロモ - 3 - クロロフェニル) ヒドロゾノ) ヘキサンジオエート (中間体 1) である。

40

【化 5】



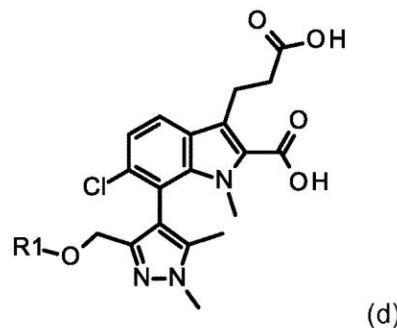
中間体 1

【 0 0 0 9 】

50

一部の実施形態では、開示されているのは、式 (d) の化合物：

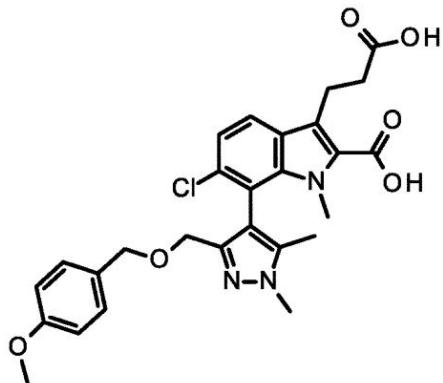
【化 6】



(d)

であり、式中、R 1 は、保護基又は水素である。一部の実施形態では、R 1 は、p - メトキシベンジルである。一部の実施形態では、式 (a) の化合物は、(±) - 3 - ((2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (中間体 6) である。

【化 7】



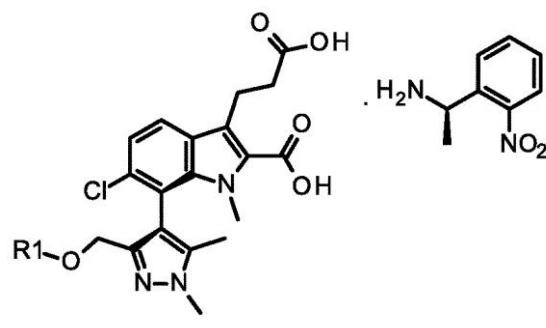
中間体 6

30

【0010】

一部の実施形態では、開示されているのは、式 (e) の化合物：

【化 8】

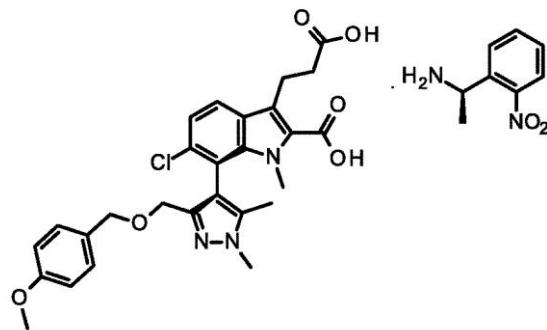


(e)

であり、式中、R 1 は、保護基又は水素である。一部の実施形態では、R 1 は、p - メトキシベンジルである。一部の実施形態では、式 (b) の化合物は、(R a) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (1 R) - 1 - (2 - ニトロフェニル) エタンアミン (1 : 1 塩) (中間体 7) である。

50

【化 9】



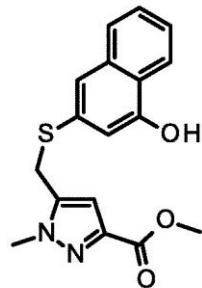
10

中間体 7

【0011】

一部の実施形態では、開示されているのは、メチル 5 - (((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 12) である。

【化 10】



20

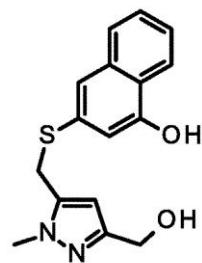
中間体 12

【0012】

30

一部の実施形態では、開示されているのは、3 - (((3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 13) である。

【化 11】



40

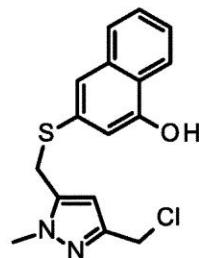
中間体 13

【0013】

一部の実施形態では、開示されているのは、3 - (((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 14) である。

50

【化12】



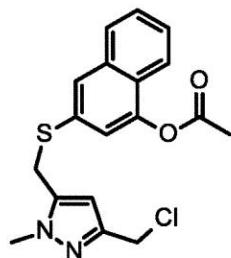
中間体14

10

【0014】

一部の実施形態では、開示されているのは、3-((3-((3-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)チオ)ナフタレン-1-イルアセテート(中間体15)である。

【化13】



中間体15

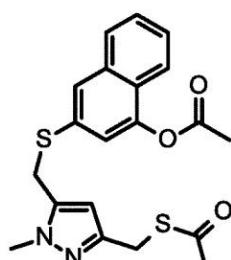
20

【0015】

一部の実施形態では、開示されているのは、3-((3-((3-(アセチルチオ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)チオ)ナフタレン-1-イルアセテート(中間体16)である。

30

【化14】



中間体16

40

【0016】

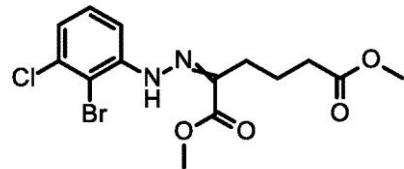
合成

一部の実施形態では、開示されているのは、(i)酸性水溶液系中で2-プロモ-3-クロロアニリンとメチル2-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシレートとジアゾ化剤とを接触させるステップと；(ii)メチル2-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシレート及び水性塩基を酸性水溶液系に加えるステップと；(iii)このように得られたヒドラゾンを単離するステップと；(iv)ヒドラゾンと酸性溶液とを接触させるステップと；(v)(E/Z)-ジメチル2-(2-(2-プロモ-3-クロロフェニル)ヒドロゲノ)ヘキサンジオエート(中間体1)を単離するステップとを含む、(E/Z)-ジメ

50

チル 2 - (2 - (2 - プロモ - 3 - クロロフェニル) ヒドラゾノ) ヘキサンジオエート (中間体 1) :

【化 1 5】



中間体 1

10

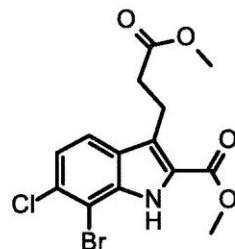
を合成する方法である。一部の実施形態では、ジアゾ化剤は、 NaNO_2 、 $\text{Ca}(\text{NO}_2)_2$ 又は KNO_2 である。一部の実施形態では、ジアゾ化剤は、 NaNO_2 である。一部の実施形態では、酸性水溶液系は、プロトン酸及び水を含む。一部の実施形態では、プロトン酸は、塩酸である。一部の実施形態では、水性塩基は、酢酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム又はリン酸カリウムである。一部の実施形態では、水性塩基は、酢酸カリウムである。一部の実施形態では、酸性溶液は、酸及びアルコールを含む。一部の実施形態では、酸性溶液は、濃硫酸及びメタノール、メタンスルホン酸及びメタノール、又は p -トルエンスルホン酸及びメタノールを含む。一部の実施形態では、酸性溶液は、濃硫酸及びメタノールを含む。

20

【0017】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) (E/Z)-ジメチル 2 - (2 - (2 - プロモ - 3 - クロロフェニル) ヒドラゾノ) ヘキサンジオエート (中間体 1) と酸性溶液とを接触させるステップと；(ii) メチル 7 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 2) を単離するステップとを含む、メチル 7 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 2) :

【化 1 6】



中間体 2

30

を合成する方法である。一部の実施形態では、酸性溶液は、酸及びアルコールを含む。一部の実施形態では、酸性溶液は、濃硫酸及びメタノール、メタンスルホン酸及びメタノール、又は p -トルエンスルホン酸及びメタノールを含む。一部の実施形態では、酸性溶液は、濃硫酸及びメタノールを含む。いくつかの実施形態では、中間体 2 を合成する方法は、中間体 2 を単離する前に、酸性溶液を加熱するステップをさらに含む。

40

【0018】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 第 1 の溶媒の存在下でエチル 1, 5 - デミチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートと還元剤とを接触させ、第 1 の溶液を形成するステップと；(ii) (1, 5 - デミチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノールを単離するステップと；(iii) 第 2 の溶媒の存在下で (1, 5 - デミチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノールと臭素化剤とを接触させ、(4 - プロモ - 1, 5 - デミチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノールを形成させるステップと；(iv) (4 - プロモ - 1, 5 - デミチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノールを単離

50

するステップと；(v) 第3の溶媒中で(4-ブロモ-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノールと塩基、任意選択で相間移動触媒、及び保護基前駆体とを接触させるステップと；(v)式(a)の化合物を単離するステップとを含む、式(a)の化合物：

【化17】

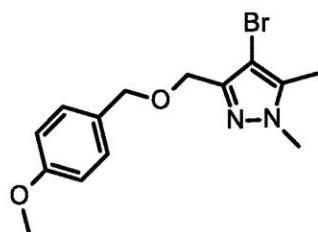


10

(式中、R1は、保護基又は水素である)を合成する方法である。一部の実施形態では、還元剤は、水素化アルミニウムリチウム(LAH)、ジイソブチルアルミニウムヒドリド(DIBAL)、水素化ホウ素リチウム(LiBH4)、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム(RED-AL(登録商標))及び水素化ホウ素ナトリウム(NaBH4)から選択される。一部の実施形態では、還元剤は、水素化アルミニウムリチウムである。一部の実施形態では、第1の溶媒は、トルエン、THF、2-メチルテトラヒドロフラン、MTBE、メタノール、エタノール及びジエチルエーテルから選択される。一部の実施形態では、第1の溶媒は、テトラヒドロフランである。一部の実施形態では、第2の溶媒は、テトラヒドロフランである。一部の実施形態では、臭素化剤は、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(DBDMH)である。一部の実施形態では、臭素化剤は、N-ブロモスクシンイミドである。一部の実施形態では、塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化リチウム又は水素化カリウムである。一部の実施形態では、相間移動触媒、例えば、Bu4N·HSO4又は塩化ベンジルトリメチルアンモニウムが使用される。一部の実施形態では、塩基は、水酸化カリウムであり、相間移動触媒は、重硫酸テトラブチルアンモニウムである。一部の実施形態では、保護基前駆体は、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼンである。一部の実施形態では、R1は、p-メトキシベンジルである。一部の実施形態では、式(a)の化合物は、4-ブロモ-3-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール(中間体3)である。

20

【化18】



中間体3

30

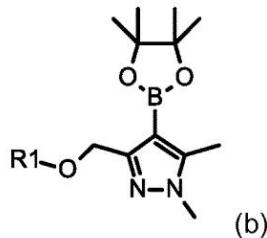
【0019】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i)溶媒の存在下で式(a)の化合物とメタル化剤とを接触させるステップと；(ii)2-イソブロボキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを加えるステップと；(iii)酸性溶媒溶液を加えるステップと；(iv)式(b)の化合物を単離するステップとを含む、式(b)の化合物：

40

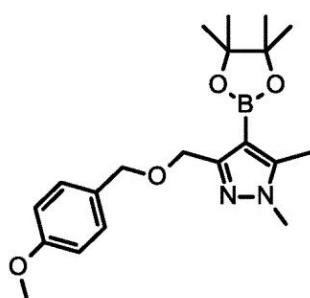
50

【化 19】



(式中、R1は、保護基又は水素である)を合成する方法である。一部の実施形態では、
メタル化剤は、n-ブチルリチウムである。一部の実施形態では、溶媒は、テトラヒドロ
フランである。一部の実施形態では、酸性溶媒溶液は、酢酸及びトルエンを含む。一部の
実施形態では、R1は、p-メトキシベンジルである。一部の実施形態では、式(a)の
化合物は、4-ブロモ-3-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,5-
ジメチル-1H-ピラゾール(中間体3)である。一部の実施形態では、式(b)の化合物
は、3-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,5-ジメチル-4-(
4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピ
ラゾール(中間体4)である。

【化 20】

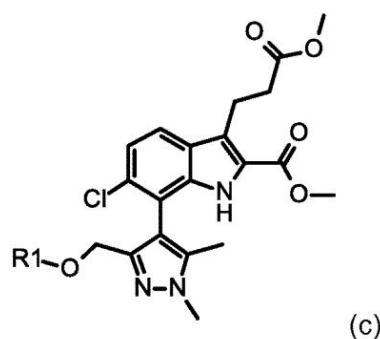


中間体 4

【0020】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 塩基及び溶媒の存在下で式(b)の化
合物とメチル7-ブロモ-6-クロロ-3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1
H-インドール-2-カルボキシレート(中間体2)とパラジウム触媒とを接触させるス
テップと；(ii)式(c)の化合物を単離するステップとを含む、式(c)の化合物：

【化 21】



(式中、R1は、保護基又は水素である)を合成する方法である。一部の実施形態では、
パラジウム触媒は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(ジ
-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)
及び1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジク

10

20

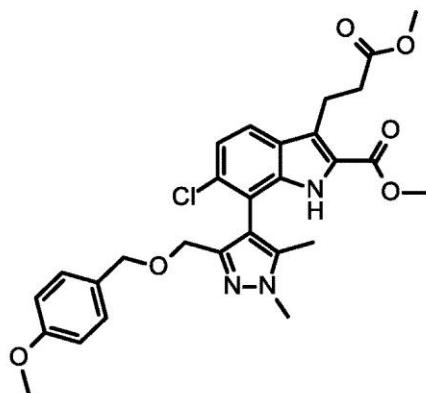
30

40

50

ロリドから選択される。一部の実施形態では、塩基は、炭酸カリウム又はリン酸カリウムである。一部の実施形態では、パラジウム触媒は、1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリドである。一部の実施形態では、溶媒は、ジオキサン、水又はこれらの組合せである。一部の実施形態では、R1は、p-メトキシベンジルである。一部の実施形態では、式(b)の化合物は、3-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(中間体4)である。一部の実施形態では、式(c)の化合物は、(±)-メチル6-クロロ-3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-7-(3-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(中間体5)である。

【化22】



10

20

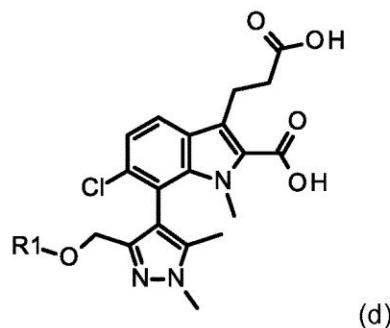
中間体5

【0021】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i)溶媒中で式(c)の化合物とメチル化剤とを接触させるステップと；(ii)このように得られたメチル化誘導体をエステル加水分解試薬で処理するステップと、(iii)式(d)の化合物を単離するステップとを含む、式(d)の化合物：

30

【化23】



40

(d)

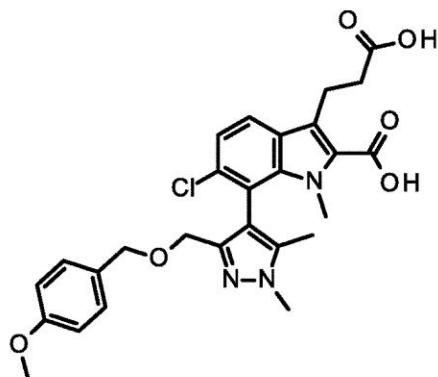
(式中、R1は、保護基又は水素である)を合成する方法である。一部の実施形態では、式(c)の化合物は、中間体5である。一部の実施形態では、エステル加水分解試薬は、水酸化リチウム、水酸化カリウム及び水酸化ナトリウムから選択される水酸化物塩基である。一部の実施形態では、メチル化剤は、ヨウ化メチル、硫酸ジメチル及びジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール(DMF-DMA)から選択される。一部の実施形態では、メチル化剤は、ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタールである。一部の実施形態では、溶媒は、トルエンである。

【0022】

50

一部の実施形態では、R 1 は、p - メトキシベンジルである。一部の実施形態では、式 (c) の化合物は、(±) - メチル 6 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 5) である。一部の実施形態では、式 (d) の化合物は、(±) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (中間体 6) である。

【化 2 4】



10

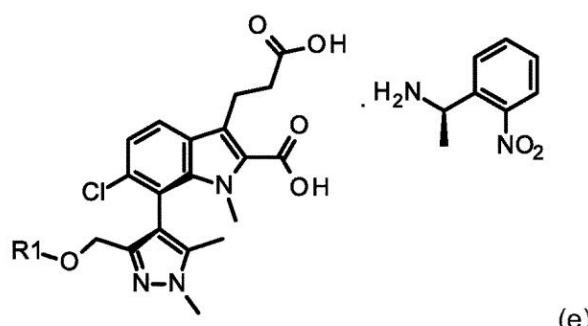
中間体 6

20

【0023】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 塩基及び溶媒の存在下で式 (d) の化合物と (1R) - 1 - (2 - ニトロフェニル) エタンアミン塩酸塩とを接触させるステップと；(ii) 式 (e) の化合物を単離するステップとを含む、式 (e) の化合物：

【化 2 5】



30

(e)

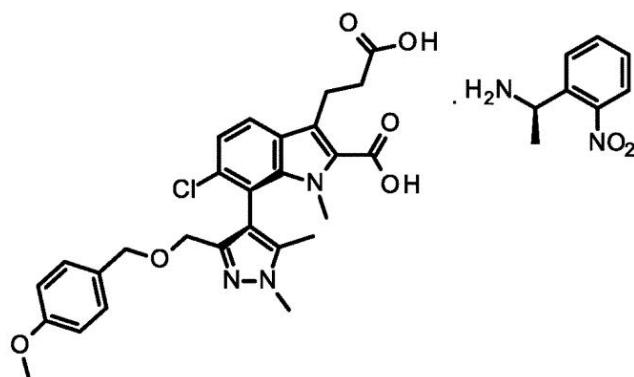
(式中、R 1 は、保護基又は水素である)を合成する方法である。一部の実施形態では、塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミンである。一部の実施形態では、塩基は、水酸化ナトリウムである。一部の実施形態では、溶媒は、水、T H F、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n - ブタノール、メチルエチルケトン又はこれらの組合せである。一部の実施形態では、溶媒は、水、エタノール又はこれらの組合せである。一部の実施形態では、R 1 は、p - メトキシベンジルである。一部の実施形態では、式 (d) の化合物は、(±) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (中間体 6) である。一部の実施形態では、式 (e) の化合物は、(R a) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 - (1R) - 1 - (2 - ニトロフェニル) エタンアミ

40

50

ン（1：1塩）（中間体7）である。

【化26】



10

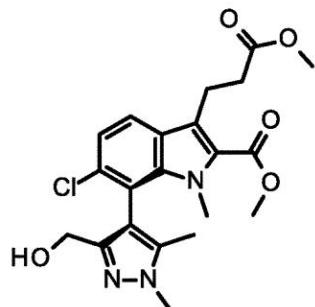
中間体7

【0024】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 第1の溶媒の存在下で式(e)の化合物と酸とを接触させるステップと；(i i) 式(e)の化合物の遊離酸成分を単離するステップと；(i i i) 第2の溶媒中で遊離酸をメチル化剤又はメタノールで処理するステップと；(i v) 任意選択で第3の溶媒中で保護基を除去するステップと；(v) (R_a) - メチル6-クロロ-7-(3-(ヒドロキシメチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(中間体8)を単離するステップとを含む、(R_a) - メチル6-クロロ-7-(3-(ヒドロキシメチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(中間体8)：

20

【化27】



30

中間体8

を合成する方法である。一部の実施形態では、式(e)の化合物は、R_a) - 3-(2-カルボキシエチル)-6-クロロ-7-(3-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(1R)-1-(2-ニトロフェニル)エタンアミン(1：1塩)（中間体7）である。一部の実施形態では、第1の溶媒は、テトラヒドロフラン、トルエン又はこれらの組合せである。一部の実施形態では、メチル化剤は、DMF-DMAである。一部の実施形態では、第2の溶媒は、トルエンである。一部の実施形態では、第3の溶媒は、メタノールである。一部の実施形態では、保護基は、塩化アセチルによって除去される。一部の実施形態では、保護基は、メタノール中の塩化アセチルによって除去される。一部の実施形態では、保護基は、酸、例えば、メタノールとの塩化アセチルの反応によってin situで形成された塩酸によって除去される。

40

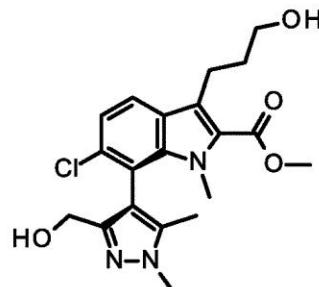
【0025】

50

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 溶媒の存在下で (R_a) - メチル 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 8) と還元剤とを接触させるステップと; (ii) (R_a) - メチル 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 9) を単離するステップを含む、(R_a) - メチル 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 9) :

【化 28】

10



中間体 9

20

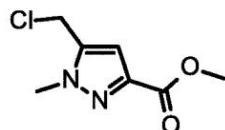
を合成する方法である。一部の実施形態では、還元剤は、ジイソブチルアルミニウムヒドリドである。一部の実施形態では、溶媒は、THF、ヘキサン又はこれらの組合せである。

【0026】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 溶媒の存在下でジメチル 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3,5 - ジカルボキシレートと還元剤とを接触させるステップと; (ii) メチル 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシレートを単離するステップと; (iii) メチル 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシレートと塩素化剤とを接触させるステップと; (iv) メチル 5 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 10) を単離するステップを含む、メチル 5 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 10) :

【化 29】

30



中間体 10

40

を合成する方法である。一部の実施形態では、溶媒は、メタノール及び 2 - メチルテトラヒドロフランの混合物である。一部の実施形態では、還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム又は水素化ホウ素リチウムである。一部の実施形態では、還元剤は、水素化ホウ素ナトリウムである。一部の実施形態では、溶媒は、メタノール、エタノール、水、2 - メチルテトラヒドロフラン、ジメチルアセトアミド、DCM、THF、シクロペンチルメチルエーテル、アセトニトリル又はこれらの混合物である。一部の実施形態では、溶媒は、メタノール及び 2 - メチルテトラヒドロフランの混合物である。

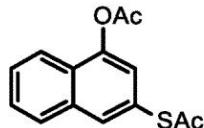
【0027】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 溶媒中で 4 - ヒドロキシナフタレン -

50

2 - スルホン酸ナトリウムとトリフェニルホスフィン及びヨウ素とを接触させるステップと；(i i) 3 - メルカプトナフタレン - 1 - オールを単離するステップと；(i i i) アミン塩基及び求核性触媒の存在下で3 - メルカプトナフタレン - 1 - オールとアシル化剤とを接触させるステップと；(i v) 3 - (アセチルチオ)ナフタレン - 1 - イルアセテート(中間体11)を単離するステップとを含む、3 - (アセチルチオ)ナフタレン - 1 - イルアセテート(中間体11)：

【化30】



10

中間体11

を合成する方法である。一部の実施形態では、溶媒は、アセトニトリルである。一部の実施形態では、アシル化剤は、無水酢酸又は塩化アセチルである。一部の実施形態では、アシル化剤は、無水酢酸である。一部の実施形態では、アミン塩基は、トリエチルアミン、ピリジン又はジイソプロピルエチルアミンから選択される。一部の実施形態では、アミン塩基は、トリエチルアミンである。一部の実施形態では、求核性触媒は、4 - ジメチルアミノピリジン、ピリジン及びN - メチルイミダゾールから選択される。一部の実施形態では、求核性触媒は、4 - ジメチルアミノピリジンである。

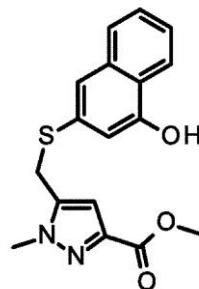
20

【0028】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 塩基及び溶媒の存在下で3 - (アセチルチオ)ナフタレン - 1 - イルアセテート(中間体11)とメチル5 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート(中間体10)とを接触させるステップと；(i i) 5 - ((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)チオ)メチル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート(中間体12)を単離するステップとを含む、メチル5 - ((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)チオ)メチル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート(中間体12)：

【化31】

30



中間体12

40

を合成する方法である。一部の実施形態では、塩基は、炭酸カリウム、水酸化リチウム、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及びナトリウムエトキシドから選択される。一部の実施形態では、塩基は、炭酸カリウムである。一部の実施形態では、溶媒は、メタノール、エタノール、水及びこれらの組合せから選択される。一部の実施形態では、溶媒は、メタノールである。

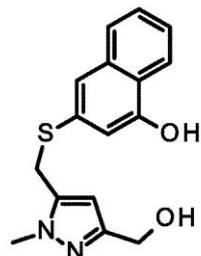
【0029】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 溶媒中でメチル5 - ((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル)チオ)メチル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート(中間体12)と還元剤とを接触させるステップと；(i i) 3 - ((3

50

- (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 13) を単離するステップとを含む、3 - (((3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 13) :

【化 3 2】



中間体 13

10

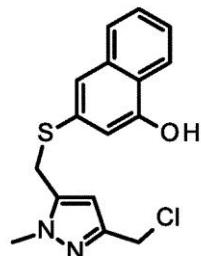
を合成する方法である。一部の実施形態では、還元剤は、ジイソブチルアルミニウムヒドリドである。一部の実施形態では、溶媒は、テトラヒドロフラン、ヘキサン又はこれらの組合せである。

【0030】

20

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 3 - (((3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 13) と塩素化剤とを接触させるステップと；(ii) 3 - (((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 14) を単離するステップとを含む、3 - (((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 14) :

【化 3 3】



中間体 14

30

を合成する方法である。一部の実施形態では、溶媒は、THF、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド及びこれらの組合せから選択される。一部の実施形態では、溶媒は、ジメチルホルムアミドである。一部の実施形態では、塩素化剤は、メタンスルホニルクロリド又は塩化チオニルである。一部の実施形態では、塩素化剤は、メタンスルホニルクロリドである。一部の実施形態では、ステップ(i)は、塩化リチウムをさらに含む。

40

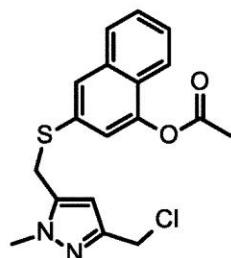
【0031】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 溶媒中で 3 - (((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 14) と無水酢酸、任意選択でアミン塩基、及び求核性触媒とを接触させるステップと；(ii) 3 - (((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 15) を単離するステップとを含む、3 - (((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5

50

- イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 15) :

【化 3 4】



中間体 15

10

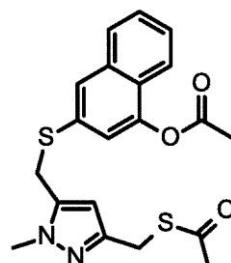
を合成する方法である。一部の実施形態では、アミン塩基は、トリエチルアミンである。一部の実施形態では、求核性触媒は、4 - ジメチルアミノピリジン、N - メチルイミダゾール又はピリジンから選択される。一部の実施形態では、求核性触媒は、4 - ジメチルアミノピリジンである。一部の実施形態では、溶媒は、アセトニトリルである。

【0032】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 溶媒中で 3 - ((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 15) とチオ酢酸カリウムとを接触させるステップと; (ii) 3 - ((3 - ((アセチルチオ) メチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 16) を単離するステップとを含む、3 - ((3 - ((アセチルチオ) メチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 16) :

20

【化 3 5】



中間体 16

30

を合成する方法である。一部の実施形態では、溶媒は、アセトニトリルである。

【0033】

一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 非プロトン性塩基及び溶媒の存在下で (Ra) - メチル 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 9) とスルホニル化剤とを接触させ、第 1 の溶液を形成させるステップと; (ii) ヨウ化物塩を第 1 の溶液に加えるステップと; (iii) メチル 6 - クロロ - 7 - [3 - (ヨードメチル) - 1,5 - ジメチル - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - メチル - 3 - (3 - メチルスルホニルオキシプロピル) インドール - 2 - カルボキシレートを単離するステップと; (iv) メタノール中で 3 - ((3 - ((アセチルチオ) メチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 16) とナトリウムメトキシドとを接触させ、第 2 の溶液を形成させるステップと; (v) メチル 6 - クロロ - 7 - [3 - (ヨードメチル) - 1,5 - ジメチル - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - メチル - 3 - (3 - メチルスルホニルオキシプロピル) インドール - 2 - カルボキシレートを第 2 の溶液を加えるステッ

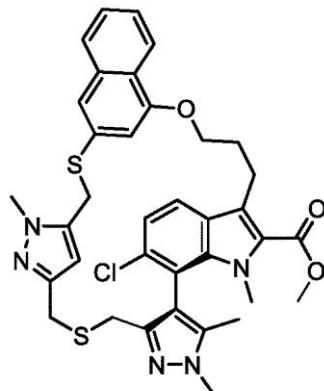
40

50

プと；(v i) (R a) - (+) - メチル 17 - クロロ - 5, 13, 14, 22 - テトラメチル - 28 - オキサ - 2, 9 - ジチア - 5, 6, 12, 13, 22 - ペンタアザヘプタシクロ [27.7.1.14, 7.011, 15.016, 21.020, 24.030, 35] オクタトリアコンタ - 1 (37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35 - トリデカエン - 23 - カルボキシレートを単離するステップとを含む、(R a) - (+) - メチル 17 - クロロ - 5, 13, 14, 22 - テトラメチル - 28 - オキサ - 2, 9 - ジチア - 5, 6, 12, 13, 22 - ペンタアザヘプタシクロ [27.7.1.14, 7.011, 15.016, 21.020, 24.030, 35] オクタトリアコンタ - 1 (37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35 - トリデカエン - 23 - カルボキシレート

【化 36】

10



20

中間体 17

を合成する方法である。一部の実施形態では、非プロトン性塩基は、ジイソプロピルエチルアミン又はN - メチルモルホリンである。一部の実施形態では、非プロトン性塩基は、ジイソプロピルエチルアミンである。一部の実施形態では、スルホニル化剤は、メタンスルホニル無水物、メタンスルホニルクロリド及びp - トルエンスルホン酸無水物から選択される。一部の実施形態では、スルホニル化剤は、メタンスルホニル無水物である。一部の実施形態では、溶媒は、非プロトン性溶媒である。一部の実施形態では、非プロトン性溶媒は、テトラヒドロフランである。一部の実施形態では、ヨウ化物塩は、ヨウ化リチウムである。

【0034】

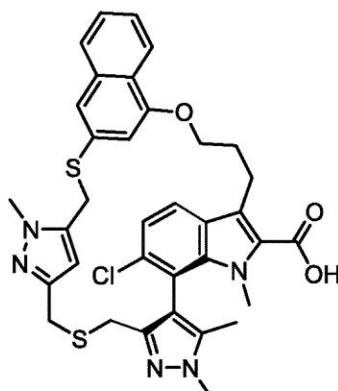
一部の実施形態では、開示されているのは、(i) 溶媒中で (R a) - (+) - メチル 17 - クロロ - 5, 13, 14, 22 - テトラメチル - 28 - オキサ - 2, 9 - ジチア - 5, 6, 12, 13, 22 - ペンタアザヘプタシクロ [27.7.1.14, 7.011, 15.016, 21.020, 24.030, 35] オクタトリアコンタ - 1 (37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35 - トリデカエン - 23 - カルボキシレートとエステル加水分解試薬とを接触させるステップと、(ii) (R a) - (+) - 17 - クロロ - 5, 13, 14, 22 - テトラメチル - 28 - オキサ - 2, 9 - ジチア - 5, 6, 12, 13, 22 - ペンタアザヘプタシクロ [27.7.1.14, 7.011, 15.016, 21.020, 24.030, 35] オクタトリアコンタ - 1 (37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35 - トリデカエン - 23 - カルボン酸を単離するステップを含む、化合物 1 :

30

40

50

【化 3 7】



化合物 1

10

を合成する方法である。一部の実施形態では、エステル加水分解試薬は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムから選択される水酸化物塩基である。一部の実施形態では、塩基は、水酸化ナトリウムである。一部の実施形態では、溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、DMSO、水及びこれらの組合せから選択される。

【0035】

用語「単離する」は、反応混合物から所望の化合物を得るために任意の適当な方法を意味する。用語「単離する」は、抽出、濾過、乾燥、結晶化、蒸発、クロマトグラフィー（例えば、HPLC、カラムクロマトグラフィー）、金属スカベンジングなどを含む。用語「単離する」は、反応混合物から精製されていない及び精製された化合物を得るために方法を含む。一部の実施形態では、化合物が精製されていないか、又は溶媒から取り出されていないにも関わらず、化合物を、抽出によって反応混合物から単離することができ、反応における次のステップを進めることができる。当業者は反応混合物から所望の化合物を単離する適当な手段を決定することができる。

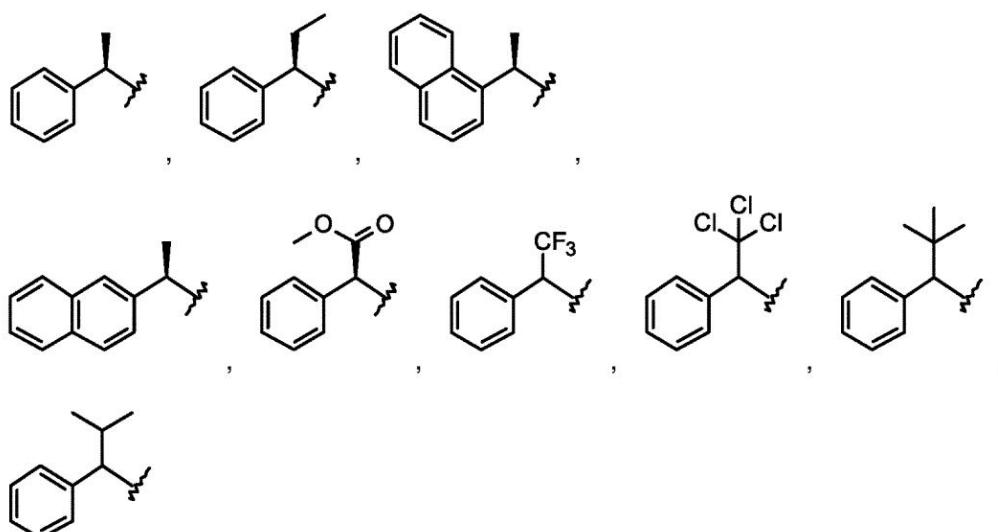
20

【0036】

用語「保護基」は、ヒドロキシル保護基、例えば、ベンジル、p-メトキシベンジル（PMB）、テトラヒドロピラニル（THP）、p-メトキシフェニル（PMP）及びt-ブチルジメチルシリル（TBDMS）、

30

【化 3 8】



40

などを含む。当業者は、過度の実験なしに適当なヒドロキシル保護基を同定することができる。

50

【0037】

用語「保護基前駆体」は、所望の部分に保護基を加える試薬を含む。一部の実施形態では、保護基前駆体は、ヒドロキシル保護基前駆体、例えば、塩化ベンジル、4-メトキシフェノール、プロモメチルピラゾール、ジヒドロピラン、p-メトキシフェノール、クロロメチルピラゾール、t-ブチルジメチルクロロシラン、t-ブチルジメチルクロロシラン及び1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼンである。当業者は、過度の実験なしに適当な保護基前駆体を容易に同定することができる。

【0038】

用語「還元剤」は、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリドなどを含む。

10

【0039】

用語「溶媒」は、無極性溶媒、非プロトン性溶媒及びプロトン性溶媒を含む。用語「無極性溶媒」は、ペンタン、シクロヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジエチルエーテル、シクロヘキサンメチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、tertアミルメチルエーテル、ジクロロメタン及びメチルエチルケトンを含む。用語「非プロトン性溶媒」は、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルアセトアミド及びジメチルスルホキシドを含む。用語「プロトン性溶媒」は、n-ブタノール、イソプロピルアルコール、n-プロパノール、エタノール、メタノール、酢酸及び水を含む。一部の実施形態では、溶媒は、上記の溶媒のいずれかの組合せを含み得る。当業者は、特定の反応のための適当な溶媒又は溶媒の組合せをごく普通に決定することができる。

20

【0040】

用語「臭素化剤」は、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(DBDMH)及びN-ブロモスクシンイミド(NBS)を含む。

【0041】

用語「ジアゾ化剤」は、亜硝酸ナトリウム(NaNO₂)、亜硝酸カルシウム(Ca(NO₂)₂)及び亜硝酸カリウム(KNO₂)を含む。

【0042】

用語「メタル化剤」は、n-ブチルリチウム(n-BuLi)を含む。

30

【0043】

用語「エステル加水分解剤」は、水酸化ナトリウム(NaOH)、水酸化カリウム(KOH)、水酸化リチウム(LiOH)、塩化ナトリウム(NaCl)及びヨウ化リチウム(LiI)を含む。

【0044】

用語「塩基」は、酢酸カリウム(KOAc)、炭酸カリウム(K₂CO₃)、炭酸ナトリウム(Na₂CO₃)、リン酸カリウム(K₃PO₄)、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(NaHMDS)、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(LiHMDS)、水素化ナトリウム(NaH)、t-ブチルアンモニウムビスルフェート、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム(t-BuLi)、マグネシウム、亜鉛、水酸化リチウム、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、ナトリウムアミド(NaNH₂)、カリウムt-ブトキシド、ピリジン、トリエチルアミン(TEA)、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ナトリウムメトキシド(NaOMe)及びナトリウムエトキシド(NaOEt)を含む。用語「塩基」はまた、塩基性相間移動触媒、例えば、重硫酸テトラブチルアンモニウム(Bu₄·HSO₄)、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム、ポリエチレングリコール及びその誘導体、18-クラウン-6及び他のクラウンエーテルを含む。

40

【0045】

用語「酸」は、塩酸(HCl)、硫酸(H₂SO₄)、p-トルエンスルホン酸(p-T

50

s O H) 、メタンスルホン酸及び酢酸を含む。一部の実施形態では、酸は、濃縮されている。

【 0 0 4 6 】

用語「アルコール」は、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、n - ブタノール、イソブタノール及びt - ブチルアルコールを含む。

【 0 0 4 7 】

用語「還元剤」は、水素化アルミニウムリチウム (L A H) 、ボラン - 硫化ジメチル錯体、ボラン - テトラヒドロフラン錯体、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (D I B A L) 、水素化ホウ素リチウム (L i B H 4) 、水素化ビス (2 - メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム (R e d - A l (登録商標)) 及び水素化ホウ素ナトリウム (N a B H 4) を含む。

10

【 0 0 4 8 】

用語「メチル化剤」は、ヨウ化メチル、硫酸ジメチル及びジメチルホルムアミド - ジメチルアセタール (D M F - D M A) を含む。

【 0 0 4 9 】

用語「アシル化剤」は、無水酢酸及び塩化アセチルを含む。

【 0 0 5 0 】

用語「求核性触媒」は、ジメチルアミノピリジン (D M A P) 、ピリジン及びN - メチルイミダゾールを含む。

20

【 0 0 5 1 】

用語「アミン塩基」は、トリエチルアミン、ピリジン及びジイソプロピルエチルアミンを含む。

【 0 0 5 2 】

用語「スルホニル化剤」は、トシリ酸無水物、メタンスルホニルクロリド、p - トルエンスルホニルクロリド及びメタンスルホニル無水物を含む。

【 0 0 5 3 】

用語「ヨウ化物塩」は、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム及びヨウ化カリウムを含む。

【 0 0 5 4 】

一部の実施形態では、用語「パラジウム触媒」は、1 , 1 ' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド、[1 , 1 ' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (P d 1 8 8 、 P d C l 2 (d t b p f)) 、 (R) - (-) - 4 , 1 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - [2 . 2] - パラシクロファン (R - P h a n e p h o s) 、 (S) - (-) - 4 , 1 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - [2 . 2] - パラシクロファン (S - P h a n e p h o s) 、 (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル) [2 - (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホネート (X P h o s - G 3 - パラダサイクル、 X P h o s - P d - G 3) 、 (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジイソプロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル) [2 - (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホネート (R u P h o s - G 3 - パラダサイクル、 R u P h o s - P d - G 3) 、 (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジイソプロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル) [2 - (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホネート (R u P h o s - G 3 - パラダサイクル、 R u P h o s - P d - G 3) 、 [(2 - ジ - シクロヘキシルホスフィノ - 3 , 6 - ジメトキシ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホネート (B r e t t P h o s - G 3) 、 t B u X P h o s - P d - G 3 、 [(2 - ジ - t e r t - ブチルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホネート (t B u X P h o s - G 3) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 及びビス (ジ - t e r t - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (I I) を

40

50

含む。

【0055】

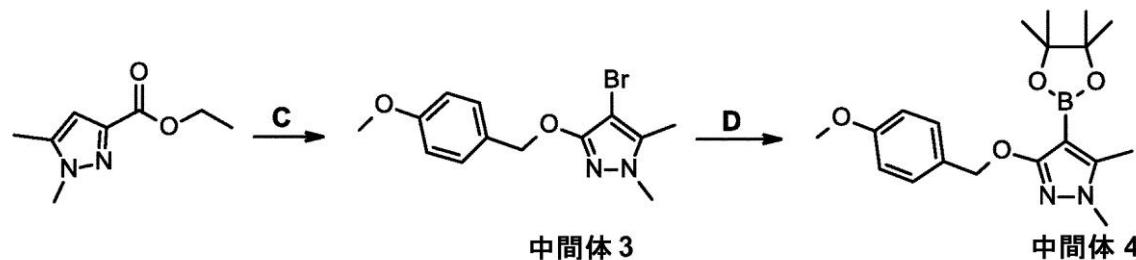
一部の実施形態では、化合物1は、スキームI～VII：

【化39】

スキームI

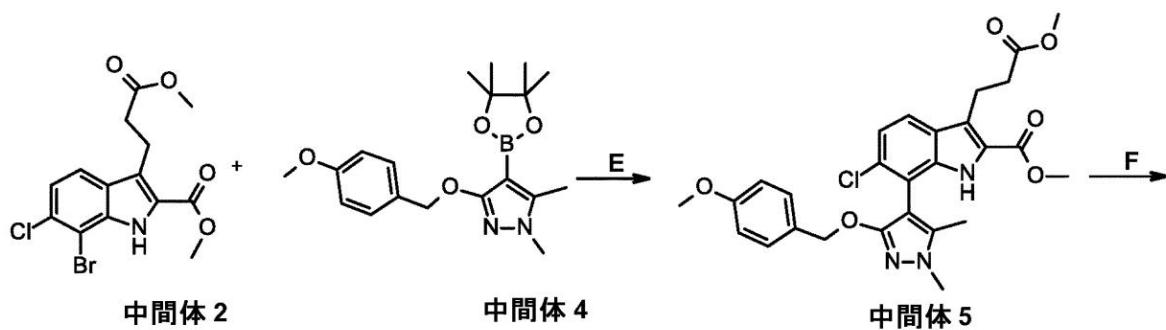


スキームII

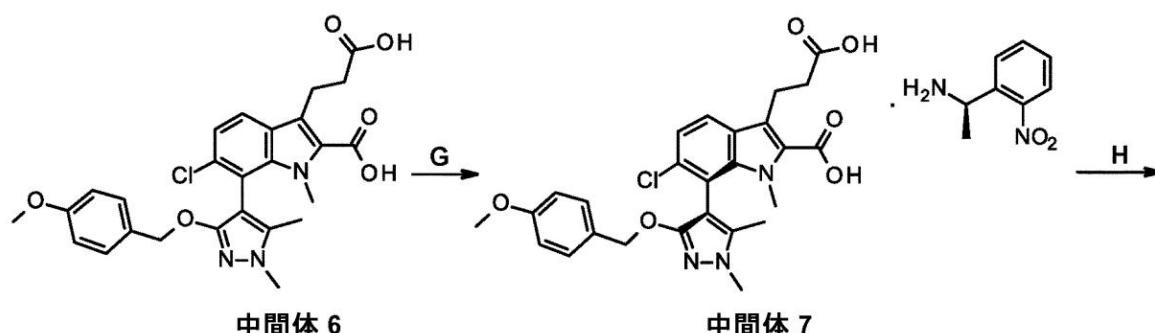


【化41】

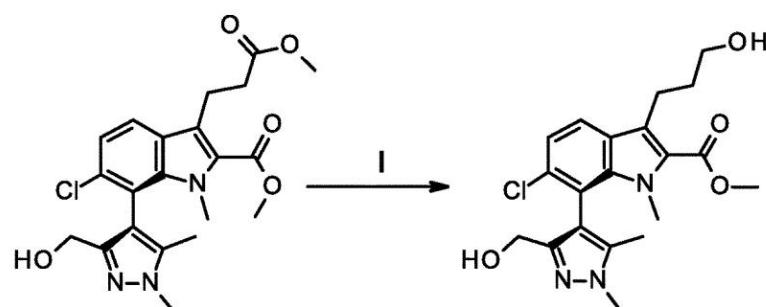
スキーム III



10



20



30

E = Pd(dtbp)Cl₂, K₂CO₃, 1,4-ジオキサン, H₂O

F = i) DMF-DMA, PhMe; ii) NaOH 水溶液, MeOH

G = (1R)-1-(2-ニトロフェニル)エタンアミン塩酸塩, NaOH, EtOH, H₂O

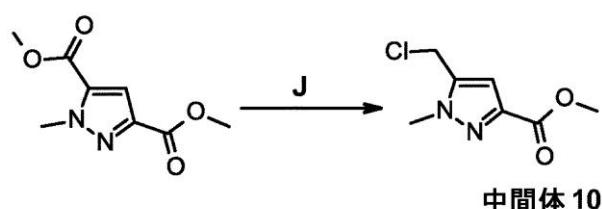
H = i) HCl 水溶液, PhMe, THF; ii) DMF-DMA, PhMe; iii) AcCl, MeOH

I = i) Bu₂AlH, THF

【化42】

40

スキーム IV

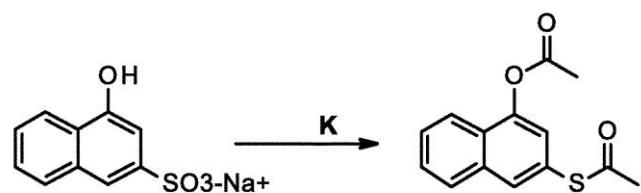


J = i) NaBH4, MeOH, MeTHF

50

【化43】

スキームV



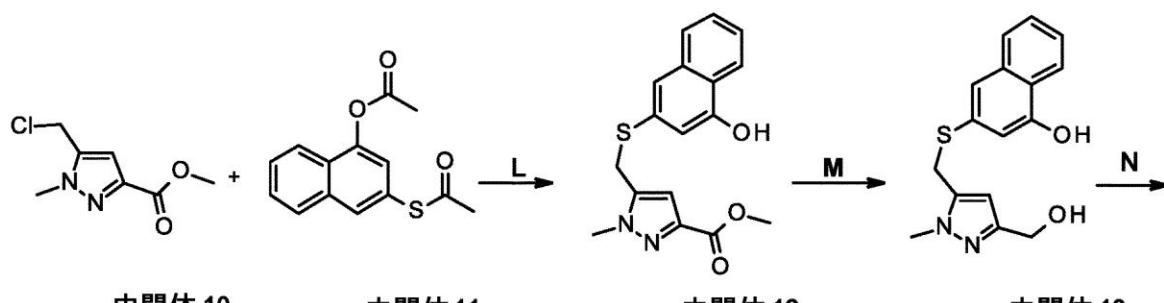
10

中間体11

$K = i\text{-}PPh_3, I_2, MeCN; i\text{-}Ac_2O, Et_3N, DMAP$

【化44】

スキームVI



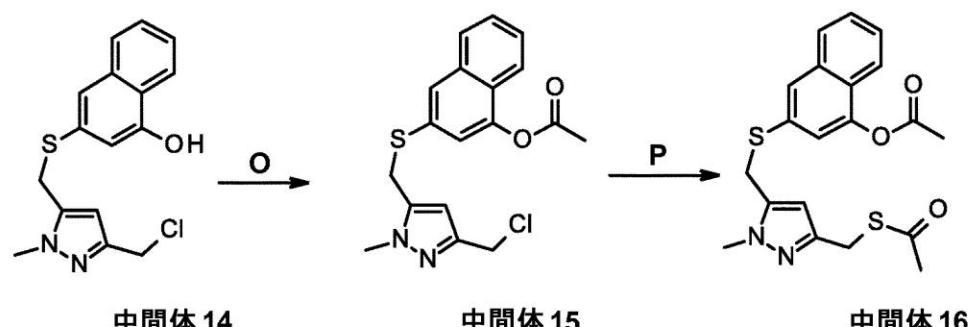
中間体10

中間体11

中間体12

中間体13

20



中間体14

中間体15

中間体16

30

$L = K_2CO_3, MeOH$

$M = i\text{-}Bu_2AlH, THF$

$N = MeSO_2Cl, LiCl, DMF$

$O = Ac_2O, DMAP, MeCN$

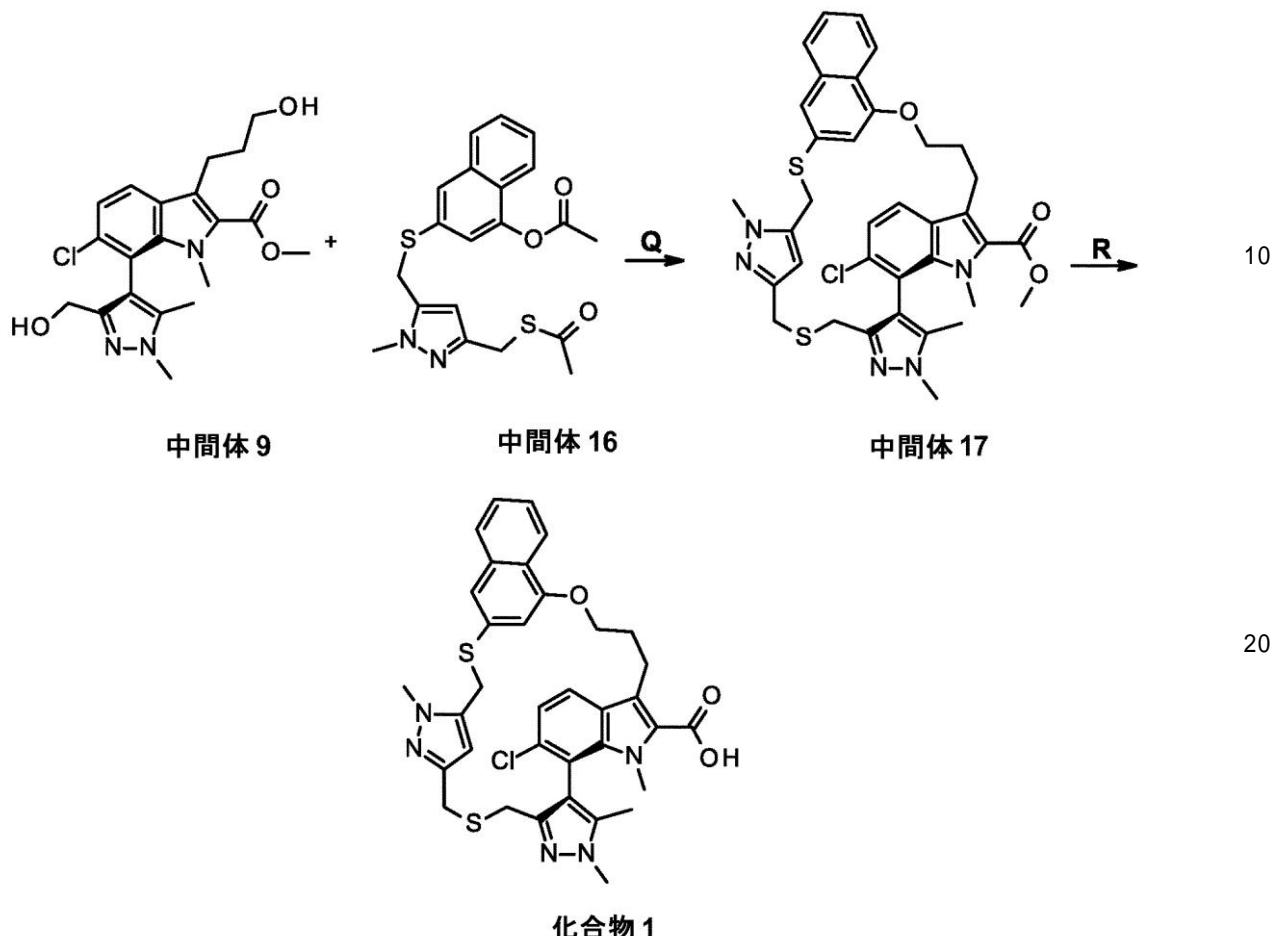
$P = KSCN, MeCN$

40

50

【化 4 5】

スキームVII



Q = i) 中間体 9、(MeSO₂)₂O、i-Pr₂NEt；ii) LiI、MeCN；iii) 別々の槽において、中間体 16、NaOMe、MeOH；iv) iii) からの溶液を MeCN 中の ii) からの化合物に加える；v) 熱い DMSO 由への添加。

$\text{R} \equiv \text{NaOH}, \text{DMSO}, \text{EtOH}, \text{H}_2\text{O}$

に記載のように合成し得る。

【実施例】
【0056】
本開示の態様は、本開示のある特定の化合物及び中間体の調製、ならびに本開示の化合物を使用するための方法を詳細に記載する下記の非限定的実施例を参照することによりさらに定義することができる。材料及び方法の両方に対する多くの修正は、本開示の範囲を逸脱することなく実施することができることは当業者には明らかであろう。

[0 0 5 7]

他に断りのない限り、

(i) 全ての合成は、他に記述しない限り、周囲温度にて、すなわち、17~25℃の範囲で、及び不活性ガス、例えば、窒素の雰囲気下で行った；

(i i) 蒸発は、ロータリーエバポレーションによって、又は減圧下で G e n e v a c 設備もしくは B i o t a g e v 1 0 エバポレーターを利用して行った；

(i i i)シリカゲルクロマトグラフィー精製は、自動式 Novasep Hipersep (登録商標) 又は Teledyne Isco CombiFlash (登録商標) RF 又は Teledyne Isco CombiFlash (登録商標) Companion (登録商標) システム (Kromasil (登録商標) 60-10-SILシリカ (10 μm の粒子、60 の孔径) を使用して充填された、もしくは事前充填された Redi

Sep Rf Gold (商標)シリカカラム (20~40 μm、球形粒子)を使用した)、Grace Resolv (商標)カートリッジ (Davisil (登録商標)シリカ)又はSilicycleカートリッジ (40~63 μm)上で行った。

(iv) キラル分析クロマトグラフィーは、UV検出を伴うWaters X5SFC-MS、又はUV及びELSD検出を伴うWaters UPC2 SFC-MS、又はUV検出を伴うAgilent 1100HPLCシステム上で行った。

(v) 提示される場合、収率は、必ずしも達成可能な最大値ではない;

(vi) 一般に、単離された化合物の構造を、NMR分光法によって確認した; NMR化学シフト値は、溶媒残留ピークを内部標準として使用して、デルタスケールで測定した [プロトン磁気共鳴スペクトルは、QCIクリオプローブを取り付けたBruker U1trashield Avance III 500 MHz 分光計、BBFOプローブを取り付けたBruker Ultrashield Avance III 400 MHz 分光計、Bruker Avance 500 (500 MHz)、Bruker Avance 400 (400 MHz)、Bruker Avance 300 (300 MHz) 又はBruker DRX (300 MHz) 機器を使用して決定した]; 測定は、他に特定しない限り27にて行った; 下記の略語を使用した: s、一重線; d、二重線; t、三重線; q、四重線; m、多重項; dd、二重線の二重線;ddd、二重線の二重線の二重線; bs、幅広いシグナル。

(vii) 一般に、単離された化合物はまた、1 mL / 分の流量で1.50分に亘る97% A + 3% Bから3% A + 97% Bの溶媒系 (出発条件に戻る平衡化などを伴う総操作時間、1.70分) (ここで、A = 水中の0.1% ギ酸もしくは0.05% トリフルオロ酢酸 (酸性処理のため) 又は水中の0.1% 水酸化アンモニウム (塩基性処理のため) であり、B = アセトニトリルである) を使用して、Waters SQ又はQDa質量分析計を取り付けたWaters UPLCを使用した液体クロマトグラフィー (カラム温度、30又は40、UV = 220~300 nm又は210~400 nm又は190~400 nm、質量スペクトル = ポジティブ / ネガティブスイッチングを伴うESI) に従って質量分析法によって特性決定した。酸性分析のために、使用したカラムは、Waters Acuity HSS T3 (1.8 μm、2.1 × 50 mmもしくは2.1 × 30 mm)、又はWaters Acuity BEH C18 (1.7 μm、2.1 × 50 mmもしくは2.1 × 30 mm) であり、中間pH分析のために、Waters Acuity BEH C18 (1.7 μm、2.1 × 50 mmもしくは2.1 × 30 mm) カラムを使用し、塩基性分析のために、使用したカラムは、Waters Acuity BEH C18 (1.7 μm、2.1 × 50 mmもしくは2.1 × 30 mm) であった。代わりに、1.5分に亘る2~9.8% Bの溶媒グラジエント (出発条件に戻る平衡化を伴う総操作時間、2分) を使用したが、ここで、A = 水中の0.1% ギ酸であり、B = アセトニトリル中の0.1% ギ酸である (酸性処理のため) か、又はA = 水中の0.1% 水酸化アンモニウムであり、B = アセトニトリルである (塩基性処理のため)。代わりに、3.6分に亘る9.2% A + 5% B + 3% Cから7% A + 9.0% B + 3% C、又は9.0% A + 5% B + 5% Dから5% A + 9.0% B + 5% Dの溶媒グラジエント (出発条件に戻る平衡化などを伴う総サイクル時間、5.1分) を使用したが、ここで、A = 水であり、B = アセトニトリルであり、C = 水中の1% TFAであり、D = 水中の250 mMの酢酸アンモニウムである; 報告する分子イオンは、他に特定しない限り、[M + H]⁺に対応する; 複数の同位体パターンを有する分子 (Br、C1など) について、報告値は、他に特定しない限り、最も高い強度で得られるものである。

(viii) 一般に、化合物の純度重量%は、定量的条件下でのプロトンNMRによって、適切な内部参照標準 (例えば、1,2,4,5-テトラクロロ-3-ニトロベンゼン、マレイン酸又は安息香酸ベンジル) に対して決定した。

(ix) ラージスケール反応は、熱伝達ジャケットを取り付け、適当な補助設備を備えた反応器において行った;

(x) 下記の略語を使用した:

10

20

30

40

50

M e C N アセトニトリル

a q . 水溶液

c o n c . 濃縮された

D C M ジクロロメタン

ジ - t - B P F 1 , 1 ' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセン

D I B A H ジイソブチルアルミニウムヒドリド

D M A P 4 - ジメチルアミノピリジン

D M F N , N - ジメチルホルムアミド

D M F - D M A N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール

D M S O ジメチルスルホキシド

e . e . 鏡像体過剰率

E S エレクトロスプレーモード

H P L C 高速液体クロマトグラフィー

I P A イソプロピルアルコール

L A H 水素化アルミニウムリチウム

M S 質量分析法

M T B E メチル t e r t - ブチルエーテル

N B S N - プロモスクシンイミド

N M R 核磁気共鳴

P M B 4 - メトキシベンジル

T F A トリフルオロ酢酸

T H F テトラヒドロフラン

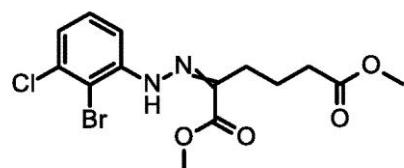
U P L C 超高速液体クロマトグラフィー

w t % 重量パーセント

【 0 0 5 8 】

中間体 1 : (E / Z) - ジメチル 2 - (2 - (2 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) ヒドロゾノ) ヘキサンジオエート

【 化 4 6 】



2 - ブロモ - 3 - クロロアニリン (2 . 0 0 k g 、 9 . 6 9 m o l) 、塩酸 (3 6 重量 % 、 4 . 8 5 L 、 5 8 . 1 m o l) 及び水 (5 L) の混合物を、 1 時間攪拌した。このように得られた溶液を 0 ~ に冷却し、次いで、 N a N O 2 (7 0 2 g 、 1 0 . 2 m o l) の水 (2 . 4 L) 溶液を 1 時間に亘り 0 ~ 5 ~ にて徐々に加えた。 1 時間攪拌した後、 0 ~ 5 ~ にてメチル 2 - オキソシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (1 . 3 8 k g 、 9 . 6 9 m o l) を徐々に加えた。次いで、 K O A c (1 3 . 3 k g 、 1 3 6 m o l) の水 (2 0 L) 溶液を徐々に加えた。このように得られた溶液を、 0 ~ 5 ~ にてさらに 4 5 分間反応させた。次いで、溶液を D C M で 3 回抽出した (抽出毎に 1 2 L) 。 合わせた有機抽出物をブライン (1 0 L) で洗浄し、次いで、濃硫酸 (4 . 7 5 k g 、 4 8 . 5 m o l) の M e O H (3 . 1 k g) 溶液を含有する別の反応器に投入した。このように得られた溶液を、 1 0 ~ 2 0 ~ にて 3 時間反応させた。溶液を約 8 L に濃縮し、次いで、 M e O H (サイクル毎に 1 8 L) の添加及び減圧下での溶媒の留去 (サイクル毎に 1 8 L) の 2 サイクルを完了した。このように得られたスラリーを 0 ~ 1 0 ~ に冷却し、 1 時間攪拌し、次いで、濾過した。固体を M e O H (2 × 2 L) で洗浄し、次いで、オーブンにおいて減圧下乾燥させ、 (E / Z) - ジメチル 2 - (2 - (2 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) ヒドロゾノ) ヘキサンジオエート、 (中間体 1 、 3 . 3 k g 、 9 4 重量 % 、 8 2 %) を得た ; m

10

20

30

40

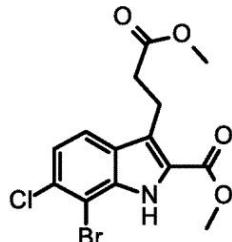
50

m/z (ES+)、 $[M + H]^+ = 391$ 。 1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d, 27) 1.98 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.05 (dd, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 12.48 (bs, 1H)。

【0059】

中間体2：メチル7-ブロモ-6-クロロ-3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-インドール-2-カルボキシレート

【化47】



10

(E/Z)-ジメチル2-(2-(2-ブロモ-3-クロロフェニル)ヒドロゾノ)ヘキサンジオエート(中間体1、3.3kg、93.7重量%、7.9mol)の濃硫酸(8.4kg、84mol)及びMeOH(26L)溶液を、80にて72時間攪拌した。反応混合物を0に冷却した。このように得られた固体を濾過によって集め、MeOH(2L)で洗浄し、次いで、真空オーブンにおいて40にて乾燥させ、2.5kgの固体を得た。固体を概ね同じスケールで同様に調製された別の3バッチと合わせ、13.6kg(93.7重量%、32.5mol)の出発材料に由来する全部で11.9kgの精製されていない生成物を得た。

20

【0060】

精製されていない生成物の半分を、攪拌したMeOH(36L)に加えた。混合物を65に加熱し、このように得られた溶液を65にて1時間保持し、その後、0に冷却した。このように得られたスラリーを0にて1時間攪拌し、次いで、濾過した。濾過ケーキをMeOH(3L)で洗浄し、真空オーブンにおいて40にて乾燥させた。これを残存する材料で繰り返し、材料を合わせ、9.7kgの固体を得た。3.7kgのこれを活性炭(0.74kg)、DCM(3.4L)及びMeOH(34L)と混合し、スラリーを65~70に1時間加熱した。スラリーを55に冷却し、濾過した。濾過ケーキをDCM(10L)で洗浄し、次いで、合わせた濾液を、溶媒を真空下で留去することによって約8Lに濃縮した。MeOH(10L)の添加及び真空下での溶媒の留去(10L)の2サイクルを完了し、次いで、このように得られたスラリーを、残存する固体からの他の同様に調製したスラリーと合わせた。合わせたスラリーを0に冷却し、1時間攪拌し、その後、濾過した。濾過ケーキをMeOH(3L)で洗浄し、40の真空オーブン中で乾燥させ、メチル7-ブロモ-6-クロロ-3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-インドール-2-カルボキシレート(中間体2、9.4kg、97.7重量%、76%)を得た； m/z (ES+)、 $[M + H]^+ = 374$ 。 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6, 27) 2.60 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 11.62 (bs, 1H)。

30

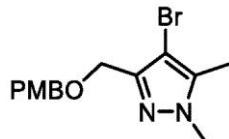
【0061】

中間体3：4-ブロモ-3-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール

40

50

【化48】



L A H (T H F 中 1 . 0 5 M 、 1 5 . 0 k g 、 1 7 . 4 m o l) を、 搅拌したエチル 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (5 . 3 3 k g 、 3 1 . 7 m o l) の T H F (1 0 . 7 L) 溶液に 4 ~ 2 3 にて 1 . 5 時間に亘り徐々に加え、 それに続いて T H F (1 . 0 L) を加えた。 3 0 分後、 溶液を 1 5 に冷却し、 次いで、 冷却する一方で、 水 (0 . 6 6 L 、 3 7 m o l) の T H F (1 . 9 L) 溶液を、 2 0 分に亘り徐々に加えた。 次いで、 N a O H 水溶液 (1 5 重量% 、 0 . 6 6 L 、 2 . 8 m o l) 、 それに続いて水 (2 . 0 L) を数分に亘り加えた。 このように得られたスラリーを 4 ~ 1 1 にて 2 0 分間搅拌し、 次いで、 吸引下で滤過した。 集めた固体を T H F (洗浄毎に 1 0 . 7 L) で 4 回洗浄し、 (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノールを集めた滤液中の溶液として得た。

【0062】

反応器を、 1 M の H C l 、 水及び T H F ですすぎ、 その後、 滤液を投入して戻した。 3 ポーションの N B S (ポーション毎に 1 . 8 2 k g 、 9 9 . 4 重量% 、 全体で 3 0 . 6 m o l) を溶液に投入し、 ポーションの間に 1 9 ~ 2 7 にて 7 ~ 8 分間、 次いで、 その後 2 1 ~ 2 8 にて 4 5 分間搅拌した。 次いで、 N a 2 S O 3 (0 . 8 1 k g 、 9 9 重量% 、 6 . 4 m o l) 、 N a O H (水中 5 0 重量% 、 4 . 6 k g 、 5 7 m o l) 及び水 (1 6 L) から調製した溶液を加え、 このように得られた混合物を 2 5 ~ 2 6 にて 1 0 分間搅拌した。 層を分離し、 下層を T H F (1 6 L) で洗浄した。 上層を合わせ、 蒸発乾固させ、 (4 - ブロモ - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノールを固体として得た。

【0063】

この精製されていない (4 - ブロモ - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノールを、 T H F (1 8 . 8 L) に再溶解し、 搅拌しながら 5 0 まで加熱し、 次いで、 重硫酸テトラブチルアンモニウム (0 . 3 2 k g 、 0 . 9 5 m o l) 、 1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (5 . 4 L 、 9 7 . 6 重量% 、 4 0 m o l) 及び T H F (2 . 8 L) ライン洗浄液を加えた。 K O H (水中 4 5 重量% 、 1 3 . 7 L 、 1 5 9 m o l) を、 激しく搅拌した混合物に 4 7 ~ 5 7 にて 4 5 分に亘り徐々に加え、 その後、 5 5 ~ 5 0 にて 4 時間搅拌を続けた。 次いで、 混合物を 2 0 に冷却し、 搅拌しながら 6 3 時間保持した。 混合物を 5 0 に再加熱し、 水 (1 8 . 7 L) を加え、 混合物を 1 0 分間搅拌した。 下層を除去し、 反応器中に残存している溶液を 2 0 に冷却した。 4 - ブロモ - 3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール (0 . 0 1 k g 、 0 . 0 3 m o l) を結晶化シードとして、 それに続いてヘプタン (3 2 L) を徐々に 4 5 分に亘り加え、 この時間の間、 結晶化が開始した。 スラリーを搅拌しながら 2 0 にて 3 0 分間保持し、 その後、 さらなるヘプタン (2 2 L) を 4 5 分に亘り徐々に投入し、 0 に冷却した。 1 7 時間後、 さらなるヘプタン (1 1 L) を加えた。 0 にてさらに 1 時間後、 スラリーを吸引下で滤過した。 滤過ケークを、 ヘプタン (1 7 L) 及び T H F (4 . 3 L) の冷却した (0) 混合物で洗浄し、 次いで、 4 0 の真空オーブン中で乾燥させ、 4 - ブロモ - 3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール (中間体 3 、 8 . 7 8 k g 、 9 6 重量% 、 8 2 %) を得た； m / z (E S +) 、 [M + H] + = 3 2 5 。 1 H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6 , 2 7) 2 . 2 2 (s , 3 H) , 3 . 7 4 (s , 3 H) , 3 . 7 5 (s , 3 H) , 4 . 3 2 (s , 2 H) , 4 . 3 9 (s , 2 H) , 6 . 8 7 - 6 . 9 3 (m , 2 H) , 7 . 2 2 - 7 . 2 7 (m , 2 H) 。

【0064】

10

20

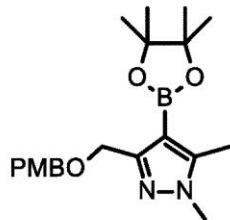
30

40

50

中間体 4 : 3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール

【化 4 9】



10

ブチルリチウム (ヘキサン中 15 重量%、7 . 27 kg、17 . 3 mol) を、攪拌した 4 - ブロモ - 3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール (中間体 3、5 . 27 kg、96 重量%、15 . 6 mol) の THF (43 L) スラリーに -73 ~ -66 にて 1 . 5 時間に亘り徐々に加えた。このように得られた溶液を、-77 ~ -66 にて 1 . 7 時間かき混ぜ、次いで、2 - イソプロポキシ - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (3 . 4 L、16 mol) を、15 分に亘り加え、それに続いて THF (3 . 0 L) によるライン洗浄を行った。溶液を -77 ~ -63 にて 1 . 5 時間かき混ぜ、次いで、酢酸 (0 . 89 L、16 mol) のトルエン (25 . 3 L) 溶液を、-77 ~ -58 にて 15 分に亘り徐々に加えた。次いで、混合物を 20 に温め、その後、加熱し、67 ~ 82 (大気圧) にて溶媒 (48 L) を留去した。混合物を 65 に冷却し、水 (25 . 5 L) を加え、混合物を 10 分間攪拌した。下層を除去し、次いで、さらなる溶媒 (25 . 4 L) を 72 ~ 119 にて留去した (大気圧; 最終蒸気温度 108)。このように得られた溶液を 40 に冷却し、ヘプタン (50 . 6 L) で 10 分に亘り希釈し、この時間の間に混合物を 21 に冷却し、自発的結晶化が開始した。次いで、3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (29 g) を、やはりシードとして加えた。スラリーを概ね 21 にて 0 . 6 時間かき混ぜ、概ね -5 に 1 . 5 時間に亘り冷却し、次いで、その温度にて一晩 (18 時間) 保持した。スラリーを吸引下で濾過し、次いで、濾過ケーキを冷たい (約 0) ヘプタンで洗浄し、その後、40 の真空オーブンにおいて乾燥させ、3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (中間体 4、4 . 50 kg、99 重量%、77%) を得た; m/z (ES+)、[M + H]⁺ = 373。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 27) 1 . 23 (s, 12 H), 2 . 34 (s, 3 H), 3 . 68 (s, 3 H), 3 . 73 (s, 3 H), 4 . 40 (s, 2 H), 4 . 42 (s, 2 H), 6 . 85 - 6 . 91 (m, 2 H), 7 . 20 - 7 . 25 (m, 2 H)。

【0065】

中間体 5 : (±) - メチル 6 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロビル) - 7 - (3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート

20

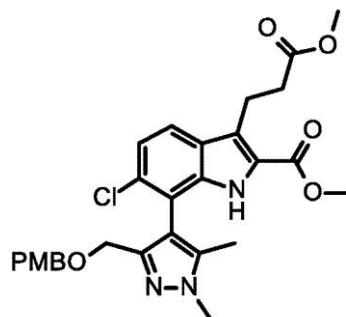
30

30

40

50

【化 5 0】



10

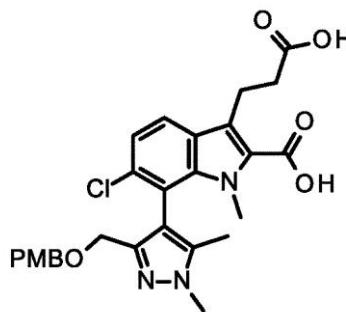
3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (中間体 4 、 3 . 30 kg 、 99 重量 % 、 8 . 78 mol) 、 メチル 7 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 2 、 3 . 20 kg 、 97 . 7 重量 % 、 8 . 35 mol) 、 K_2CO_3 (1 . 60 kg 、 11 . 6 mol) 及び 1 , 1 ' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド (0 . 132 kg 、 0 . 203 mol) を、 100 L の反応器に窒素下で投入した。次いで、反応器ヘッドスペースを排気し、窒素で 3 回再満たした。 1 , 4 - ジオキサン (26 . 3 L) 及び水 (3 . 3 L) に、減圧下で 5 ~ 10 分間窒素を噴霧し、その後、これらを逐次的に加え、このように得られたスラリーを攪拌しながら 80 ℃ にて 5 時間加熱した。反応混合物を 20 ℃ に冷却し、一晩 (16 時間) 保持し、その後、 M T B E (33 L) 及び水 (33 L) で希釈した。 N - アセチルシステイン (0 . 165 kg 、 1 . 01 mol) を加え、混合物を 15 分間攪拌した。下層は、沈降すると除去した。次いで、上層を、水 (30 L) 中の塩酸 (37 重量 % 、 2 . 7 L 、 33 mol) 、次いで、水 (32 L) で逐次的に洗浄し、 (±) - メチル 6 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 7 - (3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸を得た。

20

【0066】

中間体 6 : (±) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

【化 5 1】



30

(±) - メチル 6 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 7 - (3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 5 、 22 . 94 kg 、 19 . 1 重量 % 、 8 . 12 mol) の M T B E 溶液を、メルカプトプロピル官能化シリカをベースとするパラジウムスカベンジャー (Quadrasil (商標) M P 、 1 . 1 kg)

40

50

) 及びトルエン (44 L) と共に 20 にて 1 時間かき混ぜた。スラリーを濾過し、廃棄固体をトルエン (13 L) で洗浄した。合わせた濾液を、溶媒 (44 L) を 75 ~ 107 にて留去することによって濃縮した。次いで、DMF - DMA (5.5 L, 41 mol) を 91 にて加えた。溶液を加熱還流し、概ね 108 にて 22 時間保持し、この間に 4 ポーションの溶媒 (2 L, 4.5 L, 4.5 L 及び 4.4 L) を留去し (還流に達した直後、次いで、2.0 時間後、3.4 時間後及び 4.8 時間後)、次いで、55 に冷却した。水 (20 L) 中の NaCl (2.2 kg) 溶液を投入し、次いで、このように得られた二相性混合物を槽から取り出し、5 μm のインラインフィルターを通して戻して濾過した。スクリーニングした混合物を 50 ~ 53 にて 10 分間かき混ぜ、次いで、沈降すると、下層を除去した。次いで、MeOH (22 L) 及び NaOH 水溶液 (3.3 kg, 50 重量%、41 mol) の水 (18 L) 溶液を加え、このように得られた二相性混合物を 55 にて 3 時間かき混ぜた。沈降した後、層を別々の容器に取り出した。次いで、下層 (生成物を含有する) を反応器に戻し、55 にてかき混ぜた。次いで、水 (4.4 L) 中の酢酸 (4.6 kg, 77 mol) 溶液を、25 分に亘り徐々に加え、それに続いて 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (0.02 kg, 0.04 mol) 結晶化シードを加えた。混合物を 49 ~ 56 にて 2 時間保持し、20 に 2 時間に亘り冷却し、次いで、20 にて 13 時間保持した。このように得られたスラリーを、吸引下で濾過した。水 (11 L) を使用して、反応器及び濾過ケークをすすぎ、次いで、これを、周囲温度にて 6 時間吸引を続けることによってフィルター上で部分的に乾燥させ、40 の真空オーブンにおいて完全に乾燥させ、(±) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (中間体 6, 3.78 kg, 99.0 重量%、86%) を得た; m/z (ES+)、[M + H]⁺ = 526.1

10

20

30

40

50

60

70

80

90

100

110

120

130

140

150

160

170

180

190

200

210

220

230

240

250

260

270

280

290

300

310

320

330

340

350

360

370

380

390

400

410

420

430

440

450

460

470

480

490

500

510

520

530

540

550

560

570

580

590

600

610

620

630

640

650

660

670

680

690

700

710

720

730

740

750

760

770

780

790

800

810

820

830

840

850

860

870

880

890

900

910

920

930

940

950

960

970

980

990

1000

1010

1020

1030

1040

1050

1060

1070

1080

1090

1100

1110

1120

1130

1140

1150

1160

1170

1180

1190

1200

1210

1220

1230

1240

1250

1260

1270

1280

1290

1300

1310

1320

1330

1340

1350

1360

1370

1380

1390

1400

1410

1420

1430

1440

1450

1460

1470

1480

1490

1500

1510

1520

1530

1540

1550

1560

1570

1580

1590

1600

1610

1620

1630

1640

1650

1660

1670

1680

1690

1700

1710

1720

1730

1740

1750

1760

1770

1780

1790

1800

1810

1820

1830

1840

1850

1860

1870

1880

1890

1900

1910

1920

1930

1940

1950

1960

1970

1980

1990

2000

2010

2020

2030

2040

2050

2060

2070

2080

2090

2100

2110

2120

2130

2140

2150

2160

2170

2180

2190

2200

2210

2220

2230

2240

2250

2260

2270

2280

2290

2300

2310

2320

2330

2340

2350

2360

2370

2380

2390

2400

2410

2420

2430

2440

2450

2460

2470

2480

2490

2500

2510

2520

2530

2540

2550

2560

2570

2580

2590

2600

2610

2620

2630

2640

2650

2660

2670

2680

2690

2700

2710

2720

2730

2740

2750

2760

2770

2780

2790

2800

2810

2820

2830

2840

2850

2860

2870

2880

2890

2900

2910

2920

2930

2940

2950

2960

2970

2980

2990

3000

3010

3020

3030

3040

3050

3060

3070

3080

3090

3100

3110

3120

3130

3140

3150

3160

3170

3180

3190

3200

3210

3220

3230

3240

3250

3260

3270

3280

3290

3300

3310

3320

3330

3340

3350

3360

3370

3380

3390

3400

3410

3420

3430

3440

3450

3460

3470

3480

3490

3500

3510

3520

3530

3540

3550

3560

3570

3580

3590

3600

3610

3620

3630

3640

3650

3660

3670

3680

3690

3700

3710

3720

3730

3740

3750

3760

3770

3780

3790

3800

3810

3820

3830

3840

3850

3860

3870

3880

3890

3900

3910

3920

3930

3940

3950

3960

3970

3980

3990

4000

4010

4020

4030

4040

4050

4060

4070

4080

4090

4100

4110

4120

4130

4140

4150

4160

4170

4180

4190

4200

4210

4220

4230

4240

4250

4260

4270

4280

4290

4300

4310

4320

4330

4340

4350

4360

4370

4380

4390

4400

4410

4420

4430

4440

4450

4460

4470

4480

4490

4500

4510

4520

4530

4540

4550

4560

4570

4580

4590

4600

4610

4620

4630

4640

4650

4660

4670

4680

4690

4700

4710

4720

4730

4740

4750

4760

4770

4780

4790

4800

4810

4820

4830

4840

4850

4860

4870

4880

4890

4900

4910

4920

4930

4940

4950

4960

4970

4980

4990

5000

5010

5020

5030

5040

5050

5060

5070

5080

5090

5100

5110

5120

5130

5140

5150

5160

5170

5180

5190

5200

5210

5220

5230

5240

5250

5260

5270

5280

5290

5300

5310

5320

5330

5340

5350

5360

5370

5380

5390

5400

5410

5420

5430

5440

5450

5460

5470

5480

5490

5500

5510

5520

5530

5540

5550

5560

5570

5580

5590

5600

5610

5620

5630

5640

5650

5660

5670

5680

5690

5700

5710

5720

5730

5740

5750

5760

5770

5780

5790

5800

5810

5820

5830

5840

5850

5860

5870

5880

5890

5900

5910

5920

5930

5940

5950

5960

5970

5980

5990

6000

6010

6020

6030

6040

6050

6060

6070

6080

6090

6100

6110

6120

6130

6140

6150

6160

6170

6180

6190

6200

6210

6220

6230

6240

6250

6260

6270

6280

6290

6300

6310

6320

6330

6340

6350

6360

6370

6380

6390

6400

6410

6420

6430

6440

6450

6460

6470

6480

6490

6500

6510

6520

6530

6540

6550

6560

6570

6580

6590

6600

6610

6620

6630

6640

6650

6660

6670

6680

6690

6700

6710

6720

6730

6740

6750

6760

6770

6780

6790

6800

6810

6820

6830

6840

6850

6860

6870

6880

6890

6900

6910

6920

6930

6940

6950

6960

6970

6980

6990

7000

7010

7020

7030

7040

7050

7060

7070

7080

7090

7100

7110

7120

7130

7140

7150

7160

7170

7180

7190

7200

7210

7220

7230

7240

7250

7260

7270

7280

7290

7300

7310

7320

7330

7340

7350

7360

7370

7380

7390

7400

7410

7420

7430

7440

7450

7460

7470

7480

7490

7500

7510

7520

7530

7540

7550

7560

7570

7580

7590

7600

7610

7620

7630

7640

7650

7660

7670

7680

7690

7700

7710

7720

7730

7740

7750

7760

7770

7780

7790

7800

7810

7820

7830

7840

7850

7860

7870

7880

7890

7900

7910

7920

7930

7940

7950

7960

7970

7980

7990

8000

8010

8020

8030

8040

8050

8060

8070

8080

8090

8100

8110

8120

8130

8140

8150

8160

8170

8180

8190

8200

8210

8220

8230

8240

8250

8260

8270

8280

8290

8300

8310

8320

8330

8340

8350

8360

8370

8380

8390

8400

8410

8420

8430

8440

8450

8460

8470

8480

8490

8500

8510

8520

8530

8540

8550

8560

8570

8580

8590

8600

8610

8620

8630

8640

8650

8660

8670

8680

8690

8700

8710

8720

8730

8740

8750

8760

8770

8780

8790

8800

8810

8820

8830

8840

8850

8860

8870

8880

8890

8900

8910

8920

8930

8940

8950

8960

8970

8980

8990

9000

9010

9020

9030

9040

9050

9060

9070

9080

9090

9100

9110

9120

9130

9140

9150

9160

9170

9180

9190

9200

9210

9220

9230

9240

9250

9260

9270

9280

9290

9300

9310

9320

9330

9340

9350

9360

9370

9380

9390

9400

9410

9420

9430

9440

9450

9460

9470

9480

9490

9500

9510

9520

9530

9540

9550

9560

9570

9580

9590

9600

9610

9620

9630

9640

9650

9660

9670

9680

9690

9700

9710

9720

9730

9740

9750

9760

9770

9780

9790

9800

9810

9820

9830

9840

9850

9860

9870

9880

9890

9900

9910

9920

9930

9940

9950

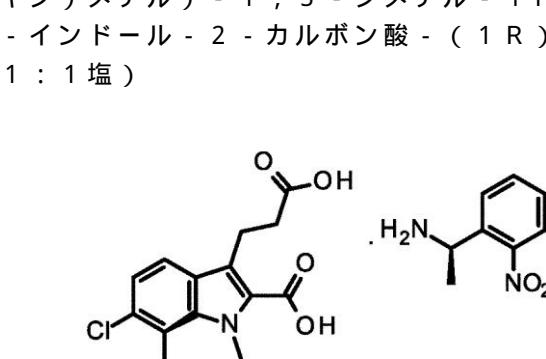
9960

9970

9980

9990

10000



NaOH (水中 50 重量%、0.95 L、1.8 mol) を、攪拌した (±) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H - インド

ール - 2 - カルボン酸 (中間体 6、9.38 kg、97.5 重量%、17.4 mol) 及び (1R) - 1 - (2 - ニトロフェニル) エタンアミン塩酸塩 (2.48 kg、91 重量%、11.1 mol) の水 (7.4 kg) 及びエタノール (64 L) スラリーに 20 にて加え、それに続いてエタノール (1.8 L) によるすすぎを行った。このように得られた溶液を 78 に加熱する一方で、生成物の自発的結晶化が開始した (41 にて又は 41 未満で)。78 へと加熱した後、スラリーを 63 へと 1.3 時間に亘り冷却すること、78 へと 0.6 時間に亘り再加熱すること、及び 10 分間保持する 3 サイクルを完了した。次いで、スラリーを、63 へと 1.2 時間に亘り、次いで、20 へと 1.6 時間に亘り冷却し、その後、20 にて一晩保持し、次いで、吸引下で濾過した。エタノール (18 L) を使用して、反応器及び濾過ケーキをすすいだ。良好に脱液化されると、濾過ケーキを反応器に戻した。(この固体は典型的には、概ね 92% e.e. の所望の二酸を有する)。水 (7.3 L) 及びエタノール (66 L) を投入し、反応器の内容物を攪拌しながら 78 に加熱した。このように得られたスラリーを 63 に 1.3 時間に亘り、次いで、20 に 1.6 時間に亘り冷却し、その後、20 にて一晩保持し、次いで、吸引下で濾過した。エタノール (18 L) を使用して、反応器及び濾過ケーキをすすいだ。濾過ケーキを 40 の真空オーブンにおいて乾燥させ、(Ra) - 3 - (2 - カルボキシエチル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 - (1R) - 1 - (2 - ニトロフェニル) エタンアミン (1:1 塩) (中間体 7、5.23 kg、97.5 重量%、99.0% e.e.、7.36 mol) を 42.3% 収率で得た; m/z (ES+)、[M+H]⁺ = 526 (酸)、167 (アミン)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 27) 1.49 (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 3.10 - 3.22 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.11 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.66 (q, 1H), 6.67 - 6.72 (m, 2H), 6.75 - 6.80 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.54 - 7.60 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.76 - 7.82 (m, 1H), 7.90 - 7.94 (m, 1H), 7.93 - 7.97 (m, 1H), 9.16 (bs, 3H)。

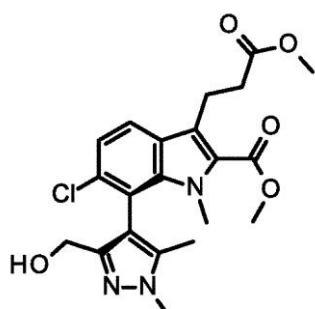
【0068】

キラル純度分析 HPLC 法の詳細: カラム = Chiralpak AD-H (4.6 × 250 mm、5 μm); 温度 = 25; 移動相 = 1.0 mL/分で流れる 0.2% TFA を含有する容量によって 70:30 のヘキサン:エタノール; 254 nm での UV による検出; 注入容量 = 10 μL (これは調節して、適切な検出限界を達成し得る); 保持時間、それぞれ、Ra 及び Sa エナンチオマーについて 4.8 分及び 13.7 分。

【0069】

中間体 8: (Ra) - メチル - 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート

【化 53】



10

20

30

40

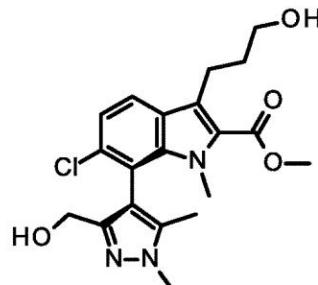
50

塩酸（37重量%、0.77L、9.2mol）を、攪拌した（R_a）-3-(2-カルボキシエチル)-6-クロロ-7-(3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸-(1R)-1-(2-ニトロフェニル)エタンアミン(1:1塩)(中間体7、5.23kg、97.5重量%、7.36mol)のTHF(20.5L)及び水(20.5L)スラリーに45にて加えた。5分後、トルエン(41L)を加え、混合物を10分間攪拌した。下層を除去し、上層をトルエン(20.5L)で希釈し、溶媒(60L)を減圧下(590ミリバール)で48~92にて留去することによって濃縮した。DMF-DMA(3.45L、25.8mol)を、このように得られた混合物に90にて加え、溶液を得て、これを加熱還流し、8時間還流し(98)、次いで、49に冷却し、49にて16時間保持した。DMF-DMA(1.0L、7.5mol)を加え、混合物を100にてさらに3.6時間還流し、その後、50に冷却した。水(12.7L)を加え、混合物を15分間攪拌した。下層を除去した。MeOH(20L)を上層に加え、それに續いて、攪拌した溶液に塩化アセチル(2.15L、29.9mol)を10分間徐々に添加した。溶液を60にて21時間加熱し、次いで、容器に移した。トルエン(10L)、及び水(20.5L)中のK₂CO₃(2.56kg、18.4mol)を、空の反応器に投入し、混合物を55に加熱した。次いで、完了した反応溶液を反応器中へと20分に亘り徐々に加え戻し、それに續いてトルエン(10L)によるすすぎを行った。攪拌を55にてさらに10分後に停止し、沈降すると、下層を除去した。溶媒(21L)を減圧下(540ミリバール)で55~93にて留去することによって上層を濃縮した。溶液をヘプタン(10L)で50にて希釈し、次いで、(R_a)-メチル6-クロロ-7-(3-(ヒドロキシメチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(16g、0.037mol)を添加した。結晶化を50にて1時間確立させた後、さらなるヘプタン(20L)を1時間に亘り徐々に加えた。次いで、スラリーを2時間に亘り20に冷却し、65時間攪拌し、その後、これを吸引下で濾過した。濾過ケーキをヘプタン(10L)で洗浄し、次いで、40の真空オーブンにおいて乾燥させ、(R_a)-メチル6-クロロ-7-(3-(ヒドロキシメチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(中間体8、2.85kg、98重量%、87%)を得た；m/z(ES+)、[M+H]⁺=434。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆, 27) 1.95(s, 3H), 2.57-2.64(m, 2H), 3.17-3.33(m, 2H), 3.44(s, 3H), 3.57(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.13(dd, 1H), 4.23(dd, 1H), 4.72(dd, 1H), 7.26(d, 1H), 7.72(d, 1H).

【0070】

中間体9：(R_a)-メチル6-クロロ-7-(3-(ヒドロキシメチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート

【化54】



10

20

30

40

50

(R_a) - メチル 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体8、2.25kg、98重量%、5.08mol) を THF (13.3L) に溶解し、このように得られた溶液を -45 に冷却した。次いで、DIBAH (ヘキサン中 20.3 重量% ; 11.0kg、15.7mol) を、-41 にて又は -41 未満で 1.1 時間に亘り加えた。反応混合物を概ね -45 にてさらに 4.4 時間保持し、この時間の間に、1.4 時間後、2.8 時間後及び 3.7 時間後に、さらなる 3 ポーションの DIBAH (ヘキサン中 20.3 重量% ; 1.32kg、0.25kg 及び 0.07kg ; 1.88mol、0.36mol 及び 0.10mol) を加えた。次いで、IPA (2.2L、2.9mol) を反応混合物に加え、その後、20 に 2 時間に亘り加熱し、その温度にて 2.5 時間保持した。 10

【0071】

一方では、別の反応器において、酒石酸カリウムナトリウム四水和物 (6.47kg、22.9mol) 及び水 (22L) を投入した。20 での数分のかき混ぜの後、溶液が形成され、次いで、酢酸イソプロピル (22L) を加えた。このように得られた二相性混合物を 50 に加熱した。

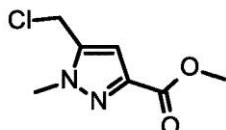
【0072】

エステル還元反応混合物を、激しく攪拌されたタルトレート水溶液及び酢酸イソプロピル混合物に 50 にて 20 分に亘り移し、それに続いて THF (1.5L) によるすすぎを行った。50 での激しい攪拌を 1.9 時間続けた。下層を除去した。上層を水 (4.45L) で洗浄し、次いで、取り出し、5 μm のインラインフィルターを通して反応器へと戻して濾過し、それに続いて酢酸イソプロピル (1.1L) によるライン洗浄を行った。溶媒 (32L) を 58 ~ 74 (大気圧) にて留去し、次いで、20 に冷却することによって、溶液を濃縮した。溶液をより小さな槽に移し、それに続いて酢酸イソプロピル (1.1L) によるライン洗浄を行い、次いで、さらなる溶媒 (15L) を 73 ~ 85 (大気圧) にて留去することによってさらに濃縮した (概ね 9L に)。次いで、攪拌した溶液を 70 に冷却し、(R_a) - メチル 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (2g、97.9 重量%、5mmol) を添加し、1 時間に亘り 20 に冷却し、20 にて 24 時間保持した。このように得られたスラリーを吸引下で濾過した。濾過ケーキを酢酸イソプロピル (2.2L) で洗浄し、次いで、40 の真空オーブン中で乾燥させ、(R_a) - メチル 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体9、1.76kg、98.0 重量%、84%) を得た ; m/z (ES+)、[M + H]⁺ = 406。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆, 27) 1.68 - 1.77 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 2.93 - 3.05 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.42 - 3.48 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.14 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.71 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.71 (d, 1H)。 20

【0073】

中間体 10 : メチル 5 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【化 55】



炭酸ナトリウム (2.14kg、20.2mol) を、攪拌したジメチル 1 - メチル - 1

10

20

30

40

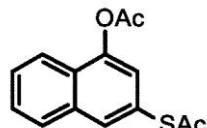
50

H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレート(7.95 kg, 40.1 mol)のMeOH(80 L)溶液に20±5にて加えた。スラリーを0.5時間攪拌し、次いで、濾過した。濾過ケーキを2-メチルTHF(16 L)で洗浄し、次いで、濾液を反応器に戻し、それに続いて2-メチルTHF(24 L)で行った。溶液を15±3にて冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(3.05 kg, 80.7 mol)を10ポーションで15±3にて投入した。NaBH₄を加えた後、混合物を18±3にて2時間攪拌した。次いで、これを、アセトン(16.4 kg, 28.3 mol)を18±3にて徐々に投入することによってクエンチし、次いで、20±5にて1時間攪拌した。次いで、HCl水溶液(37重量%、約8.6 kg, 8.7 mol)をゆっくりと加え、30未満の温度を保ち、pHを2~3に調節し、次いで、混合物を1時間攪拌した。次いで、飽和Na₂CO₃水溶液(約4 L)をゆっくりと加え、pHを5~6に調節し、次いで、混合物を3時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをDCM(16 L)で洗浄した。40超に加熱せずに、減圧下での蒸留によって濾液を概ね20 Lに濃縮し、次いで、DCM(40 L)で希釈し、減圧下で溶媒(概ね40 L)を留去することによって再び濃縮した。DCM(80 L)及び精製水(32 L)を投入し、このように得られた混合物を少なくとも10分間攪拌した。下部(有機)相を集め、上部(水)相はさらなるDCM(ポーション毎に40 L)で4回抽出した。40未満での真空蒸留によって、合わせた有機相を概ね20 Lに濃縮した。DCM(80 L)を加え、溶媒(概ね40 L)を留去することによって溶液を再び濃縮した。次いで、このように得られたメチル5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート溶液を、DCM(80 L)で希釈し、10±5にて冷却し、そこで、温度を15未満に保つ一方で、塩化チオニル(4.80 kg、40.4 mol)を徐々に加えた。次いで、混合物を20±5にて1時間攪拌した。40未満での真空蒸留によって、混合物を20 L以下に濃縮し、次いで、DCM(64 L)及び精製水(80 L)を加えた。相分離の後、下部(有機)相を、Na₂CO₃水溶液(9重量%、ポーション毎に80 L)、次いで、精製水(80 L)で2回洗浄した。洗浄した有機相を、40未満での真空蒸留によって概ね14 Lに濃縮した。ヘプタン(40 L)のゆっくりとした添加、次いで、45未満での概ね24 Lへの真空蒸留の2サイクルを、次いで完了した。さらなるヘプタン(40 L)をゆっくりと加え、このように得られたスラリーを20±5にて少なくとも0.5時間攪拌し、その後、濾過した。濾過ケーキをヘプタン(8.0 L)で洗浄し、次いで、45の真空オーブンにおいて乾燥させ、メチル5-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体10、4.87 kg、64%)を得た; m/z (ES+)、[M+H]⁺ = 189。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 27) 3.91 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 4.59 (s, 2 H), 6.82 (s, 1 H).

【0074】

中間体11:3-(アセチルチオ)ナフタレン-1-イルアセテート

【化56】



MeCN(102 L)、4-ヒドロキシナフタレン-2-スルホン酸ナトリウム(17.00 kg、69.05 mol)、トリフェニルホスフィン(65.1 kg、24.8 mol)及びヨウ素(14.0 kg、55.2 mol)の攪拌した混合物を、80±5にて6時間加熱した。混合物を冷却し、0±5にて少なくとも2時間攪拌した。廃棄固体を濾別し、濾液(大量のトリフェニルホスフィンオキシドをまた含有する)に溶解した粗3-メルカプトナフタレン-1-オールを得て、これを反応器に再投入し、それに続いてDMAP(0.84 kg、6.9 mol)を再投入した。温度を25未満に保って、トリエチルアミン(21.0 kg、20.7 mol)、次いで、無水酢酸(17.6 kg、17.3

10

20

30

40

50

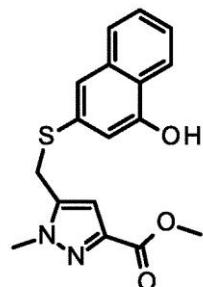
m o l) を徐々に加えた。混合物を 15 ~ 20 にて 2 時間攪拌し、次いで、40 超に加熱せずに、減圧下で 85 L 未満まで蒸留した。DCM (85 L) を加え、次いで、40 超に加熱せずに、混合物を減圧下で 85 L 未満まで蒸留した。さらなる DCM (170 L) を加え、次いで、混合物を水 (170 L) 、それに続いて NaCl 水溶液 (17 重量 %、170 L) で洗浄した。下部有機相を、40 超に加熱せずに、減圧下で 51 L 未満まで蒸留した。次いで、MeOH (85 L) で溶液を希釈し、40 未満にて減圧下で 51 L 未満まで蒸留する 3 サイクルを完了し、粗 3 - (アセチルチオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 11、40.9 kg、31.3 重量 %、49.2 mol) のメタノール性溶液を 71 % 収率で得た。大量のトリフェニルホスフィンオキシドをまた含有する溶液を、中間体 12 の調製において直接使用した。

10

【0075】

中間体 12 : メチル 5 - (((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【化 57】



20

3 - (アセチルチオ) ナフタレン - 1 - イルアセテート (中間体 11、40.9 kg、メタノール中 31.3 重量 %、49.2 mol) 、メタノール (64 L) 及び K_2CO_3 (13.6 kg、98.4 mol) を、15 ~ 20 にて攪拌した。メチル 5 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 10、7.40 kg、39.2 mol) を少しづつ加えたが、その間、温度を 25 未満に保った。次いで、スラリーを 20 ~ 25 にて 2 時間攪拌した。HPLC 分析に応じて、さらなる 4 ポーションのメチル 5 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 10、0.46 kg、ポーション毎に 2.4 mol) を投入し、各ポーションの後に 20 ~ 25 にて 1 時間攪拌した。精製水 (109 L) を 15 ~ 20 にて徐々に加え、このように得られた混合物を少なくとも 2 時間攪拌し、次いで、少なくとも 3 時間沈降させた。液体を管類によって除去し、沈降した粘着性固体を反応器に残し、これに、エタノール (25.5 L) を次いで加えた。混合物を 15 ± 5 にて少なくとも 1 時間攪拌し、その後、得られたスラリーを濾過した。濾過ケークをエタノール (6.4 L) で洗浄し、次いで、 45 ± 5 の真空オーブンにおいて乾燥させ、メチル 5 - ((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 12、13.05 kg、99.3 重量 %、81 %) を得た ; m/z (ES+)、[M+H]⁺ = 329。¹H NMR (500 MHz, DMSO, 27) 3.72 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.38 (ddd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 10.55 (bs, 1H)。

30

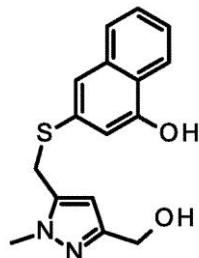
【0076】

中間体 13 : 3 - ((3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) チオ) ナフタレン - 1 - オール

40

50

【化 5 8】



10

メチル 5 - (((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 12 、 12.7 kg 、 99.3 重量 % 、 38.4 mol) を、 30 ± 5 にて THF (254 L) に溶解し、次いで、溶液を 15 ± 5 に冷却した。温度を 15 ± 5 にて保つ一方で、 DIBAH (ヘキサン中 1 M 、 155 L 、 155 mol) をゆっくりと加えた。次いで、混合物を 20 ± 5 にて 0.5 時間攪拌し、 HPLC によって分析し、次いで、塩酸水溶液 (4 M 、 114 L 、 456 mol) 中に 5 ~ 20 にて徐々に移した。二相性混合物を、 40 未満にて概ね 120 L 以下に真空蒸留した。このように得られたスラリーを 15 ± 5 に冷却し、次いで、濾過した。濾過ケーキを精製水 (25 L) で洗浄し、次いで、 DCM (57 L) 及び THF (6.4 L) と一緒に反応器に再投入した。混合物を少なくとも 10 時間 20 ± 5 にて攪拌した後、これを濾過した。濾過ケーキを DCM (25 L) で洗浄し、次いで、真空オーブンにおいて 45 ± 5 にて乾燥させ、 3 - (((3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 13 、 10.45 kg 、 95.5 重量 % 、 87 %) を得た ; m/z (ESI) 、 [M + H] + = 301. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 27) 3.77 (s, 3 H), 4.28 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 4.87 (bs, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.39 (ddd, 1 H), 7.47 (ddd, 1 H), 7.72 - 7.75 (m, 1 H), 8.03 - 8.06 (m, 1 H), 10.34 (s, 1 H).

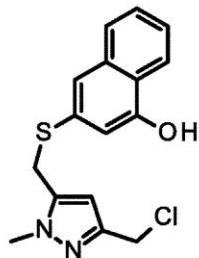
20

【0077】

30

中間体 14 : 3 - (((3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール

【化 5 9】



40

メタンスルホニルクロリド (6.28 kg 、 54.8 mol) は、温度を 10 未満に保つ一方で、 3 - (((3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) チオ) ナフタレン - 1 - オール (中間体 13 、 10.30 kg 、 95.5 重量 % 、 32.7 mol) 、無水塩化リチウム (2.91 kg 、 68.6 mol) 及び DMF (51.5 L) の攪拌した混合物に徐々に加えた。混合物を 15 ~ 20 にて 2 時間攪拌した。次いで、 EtOAc (155 L) 、それに続いて精製水 (155 L) を加え、混合物をよく混合した。下層を除去し、上層を NaCl 水溶液 (17 重量 % ; ポーション毎に 155 L) で 2 回洗浄した。次いで、上層を 35 未満にて 50 L 未満まで真空蒸留

50

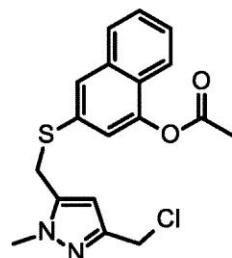
した。次いで、ヘプタン (155 L) を 30 ± 5 にてゆっくりと加え、その後、混合物を $0 \sim 5$ に冷却した。スラリーを少なくとも 1 時間攪拌した後、これを濾過した。濾過ケークをヘプタン (10.3 L) で洗浄し、次いで、30~35 の真空オーブンにおいて乾燥させ、3-((3-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)チオ)ナフタレン-1-オール (中間体 14、9.72 kg、95.3 重量%、89%) を得た; m/z (ES+)、 $[M+H]^+ = 319$ 。 1H NMR (500 MHz, CDCl₃, 27) 3.80 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.38~7.42 (m, 1H), 7.45~7.52 (m, 2H), 7.52 (bs, 1H), 7.68~7.74 (m, 1H), 8.16~8.20 (m, 1H).

10

【0078】

中間体 15: 3-((3-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)チオ)ナフタレン-1-イルアセテート

【化 60】



20

無水酢酸 (3.65 kg、35.8 mol) は、温度を 25 未満に保つ一方で、3-((3-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)チオ)ナフタレン-1-オール (中間体 14、9.51 kg、95.3 重量%、28.4 mol)、D MAP (360 g、2.95 mol) 及び MeCN (95 L) の攪拌した混合物に徐々に投入した。混合物を 15~20 にて 2 時間攪拌した。次いで、EtOAc (95 L)、それに続いて NaCl 水溶液 (10 重量%、95 L) を加えた。徹底的な混合の後、下層を除去した。上層をさらなる 2 ポーションの NaCl 水溶液 (10 重量%、ポーション毎に 95 L) で洗浄し、次いで、40 未満にて 29 L 未満まで真空蒸留し、次いで、MTBE (95 L) を加える 3 サイクルを行った。混合物を 40 未満にて 48 L 未満まで真空蒸留し、約 20 にて少なくとも 1 時間攪拌し、次いで、0~5 に冷却した。ヘプタン (95 L) をゆっくりと加え、スラリーを $0 \sim 5$ にて少なくとも 1 時間攪拌し、その後、濾過した。濾過ケークをヘプタン (17 L) で洗浄し、次いで、35~40 の真空オーブンにおいて乾燥させ、3-((3-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)チオ)ナフタレン-1-イルアセテート (中間体 15、8.67 kg、96.1 重量%、81%) を得た; m/z (ES+)、 $[M+H]^+ = 361$ 。 1H NMR (500 MHz, CDCl₃, 27) 2.46 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.48~7.55 (m, 2H), 7.65~7.67 (m, 1H), 7.73~7.79 (m, 1H), 7.79~7.85 (m, 1H).

30

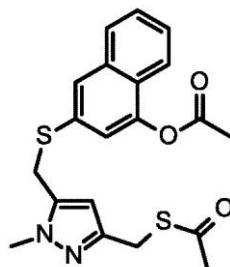
【0079】

中間体 16: 3-((3-((アセチルチオ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)チオ)ナフタレン-1-イルアセテート

40

50

【化61】



10

チオ酢酸カリウム (4.15 kg, 36.3 mol) を、温度を25 未満に保つ一方で、3-(((3-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)チオ)ナフタレン-1-イルアセテート(中間体15、8.62 kg, 96.1重量%、23.0 mol)及びMeCN(86 L)の混合物に加えた。混合物を15~20にて3時間攪拌した。次いで、EtOAc(86 L)、それに続いて水(86 L)を加えた。徹底的な混合の後、下層を除去した。上層を2ポーションのNaCl水溶液(15重量%、ポーション毎に86 L)で洗浄し、次いで、40 未満にて29 L未満まで真空蒸留し、次いで、MTBE(86 L × 3及び最終サイクルで60 L)を加える4サイクルを行った。混合物を30~35にて少なくとも1時間攪拌し、10 未満に冷却し、次いで、10 未満にて少なくとも1時間攪拌し、次いで、ヘプタン(86 L)をゆっくりと加えた。スラリーを0~5に冷却し、0~5にて少なくとも1時間保持し、その後、濾過した。濾過ケーキをヘプタン(17 L)で洗浄し、次いで、35~40の真空オーブンにおいて乾燥させ、3-(((3-((アセチルチオ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)チオ)ナフタレン-1-イルアセテート(中間体16、8.44 kg, 97重量%、89%)を得た; m/z (ES+)、[M+H]⁺ = 401。1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 27) 2.28 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.53 (ddd, 1H), 7.58 (ddd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.90 (d, 1H)。

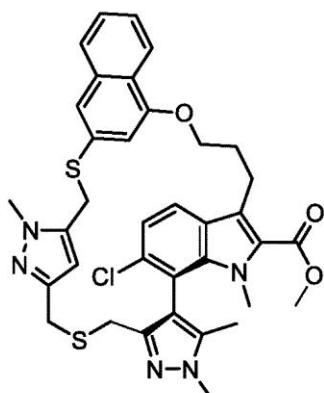
20

【0080】

中間体17: (R_a)-(+)-メチル17-クロロ-5,13,14,22-テトラメチル-28-オキサ-2,9-ジチア-5,6,12,13,22-ペンタアザヘプタシクロ[2.7.1.14,7.011,15.016,21.020,24.030,35]オクタトリアコンタ-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-トリデカエン-23-カルボキシレート

30

【化62】



40

メタンスルホン酸無水物(1.20 kg, 6.89 mol)のMeCN(2.5 L)溶液

50

を、(R_a) - メチル 6 - クロロ - 7 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート(中間体9、1.19kg、97.6重量%、2.86mol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.5L、8.6mol)のTHF(8.7L)溶液に0~30にて15分に亘り加え、それに続いてMeCN(0.3L)によるライン洗浄を行った。このように得られた溶液を20にて5時間かき混ぜ、その後、概ね-5に冷却した。一方では、それをMeCN(13L)に30未満にて少しづつ添加する(ポーション毎に0.25kg)ことによって、LiI(1.53kg、11.4mol)溶液を調製した。LiI溶液を、メシリ化反応混合物に概ね-5にて20分に亘り徐々に加え、それに続いてMeCN(1.2L)によるライン洗浄を行った。このように得られたスラリーを5に温め、その温度にて5時間攪拌し、その後、概ね-15に冷却し、16時間保持した。トルエン(5.8L)、水(11.6L)、次いで、塩酸(37重量%、0.23L、2.8mol)の水(1.1L)溶液を逐次的に加え、それに続いて水(0.12L)によるライン洗浄を行った。反応混合物の温度は、添加の間ずっと-9又は-9未満のままであった。下層を除去し、水(11.6L)を上層に加え、このように得られた混合物をかき混ぜ、0に加熱した。下層を除去し、上層を水(洗浄毎に11.6L)で概ね0にてさらに2回洗浄し、よく混合し、その後、毎回、下層を沈降させ、除去した。次いで、反応器中に残存する洗浄した溶液を、減圧下(210~250ミリバール、30~52)で溶媒(8L)を留去することによって濃縮し、その後、MeCN(2.9L)で希釈し、溶液を徹底的に脱気するために、500ミリバールにて30分間還流した。次いで、これを冷却し、0にて69時間(週末に亘り)保持し、その後、長期の保持の間に空気侵入がある場合は、窒素下での減圧還流を繰り返した。メチル6 - クロロ - 7 - [3 - (ヨードメチル) - 1, 5 - ジメチル - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - メチル - 3 - (3 - メチルスルホニルオキシプロピル)インドール - 2 - カルボキシレートのこの溶液を、次いで、-14に冷却した。

【0081】

並行して、3 - ((3 - ((アセチルチオ)メチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)メチル)チオ)ナフタレン - 1 - イルアセテート(中間体16、1.40kg、97.8重量%、3.42mol)及びMeOH(7.25L)の混合物を加熱還流し、窒素下で30分間還流を保持し、その後、0に冷却した。次いで、メタノール性ナトリウムメトキシド(25重量%、1.6L、7.0mol)を徐々に10分に亘り加え、その後、このように得られた溶液を20に温め、そこで1.7時間保持した。この溶液の1ポーション(概ね0.35M; 6.6L、概ね2.3mol)を、上記からのメチル6 - クロロ - 7 - [3 - (ヨードメチル) - 1, 5 - ジメチル - ピラゾール - 4 - イル] - 1 - メチル - 3 - (3 - メチルスルホニルオキシプロピル)インドール - 2 - カルボキシレートの溶液に概ね-15にて20分に亘り徐々に加えた。このように得られた混合物を、-10にて1.4時間保持した。二ナトリウム3 - ((1 - メチル - 3 - (スルフィドメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル)メチル)チオ)ナフタレン - 1 - オレート溶液の別のポーション(概ね0.35M; 1.5L、概ね0.53mol)を加え、その後、反応混合物を-10にて18時間保持した。混合物を20に温め、反応槽から取り出し、それに続いてMeOH(0.6L)によるすすぎを行った。DMSOを投入し、これを攪拌しながら100に加熱した。次いで、中間体溶液(概ね15L)を反応器中に2.8時間に亘り100にてポンプで戻し、それに続いてDMSO(0.6L)によるすすぎを行った。反応混合物を100にて0.8時間保持し、次いで、60をほんの少し下回ってこれを冷却した後、トルエン(29L)及び水(5.8L)を加えた。混合物の温度を50に調節し、次いで、NaOH水溶液(50重量%、160g、2.02mol)及び水(0.9L)の混合物を加え、それに続いて水(0.12L)によるすすぎを行った。10分後、下層を除去した。上層をNaCl(1.74kg)の水(18.6L)溶液で53にて洗浄し、次いで、160ミリバール及び85のジャケット温度にて溶媒(6L)を留去することによって濃縮し、粗生成物のトルエン溶液(1

10

20

30

40

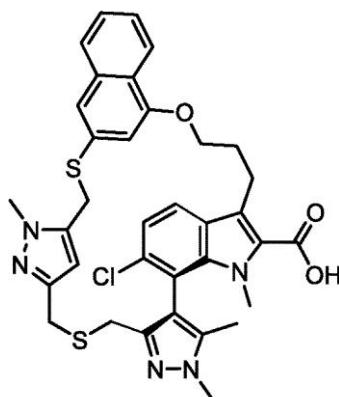
50

9.2 kg、6.1重量%、1.7 mol)を得た。これを、同じ手順に従うことによって(Ra)-メチル6-クロロ-7-(3-(ヒドロキシメチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(中間体9、1.19 kg、98.0重量%、2.87 mol)から調製した別のこのような溶液(18.6 kg、5.7重量%、1.5 mol)と合わせた。合わせた溶液を、トルエン及びエタノールの混合物(概ねの容量比、93%のトルエン:7%のエタノール)で溶出するKromasil(登録商標)シリカ(3.0 kg、10 μmの粒径、60の孔径)の圧縮カラム(20 cmの直径×22 cmの長さ)上のクロマトグラフィーによって少しずつ精製した(ポーション毎に0.84 L、51ポーション)。蒸留が止まるまで、生成物画分を2部で減圧下にて50で蒸発させ、生成物(91 g及び2.40 kg)を泡として得た。バッチをDMSO(148 g及び3.22 kg)に溶解し、(Ra)-(+)-メチル17-クロロ-5,13,14,22-テトラメチル-28-オキサ-2,9-ジチア-5,6,12,13,22-ペンタアザヘプタシクロ[27.7.1.14,7.011,15.016,21.020,24.030,35]オクタトリアコンタ-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-トリデカエン-23-カルボキシレート(中間体17、239 g、32.2重量%、0.112 mol及び5.63 kg、37.9重量%、3.11 mol)のDMSO溶液を合わせた56%収率で得た; m/z (ES+)、[M+H]⁺ = 686。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 27) 1.97 (s, 3H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.89 (d, 1H), 3.08 (d, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.16 (d, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.13 (td, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.77 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.39-7.40 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H).

【0082】

化合物1:(Ra)-(+)-17-クロロ-5,13,14,22-テトラメチル-28-オキサ-2,9-ジチア-5,6,12,13,22-ペンタアザヘプタシクロ[27.7.1.14,7.011,15.016,21.020,24.030,35]オクタトリアコンタ-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-トリデカエン-23-カルボン酸

【化63】



(Ra)-(+)-メチル17-クロロ-5,13,14,22-テトラメチル-28-オキサ-2,9-ジチア-5,6,12,13,22-ペンタアザヘプタシクロ[27.7.1.14,7.011,15.016,21.020,24.030,35]オクタ

10

20

30

40

50

トリアコンタ - 1 (3 7) , 4 (3 8) , 6 , 1 1 , 1 4 , 1 6 , 1 8 , 2 0 , 2 3 , 2 9 , 3 1 , 3 3 , 3 5 - トリデカエン - 2 3 - カルボキシレート (中間体 1 7 、 5 7 . 3 重量 % の D M S O を含有する D M S O 中 3 7 . 9 重量 % ; 2 . 8 1 k g 、 1 . 5 5 m o l) 、 D M S O (2 . 8 1 k g) 及びエタノール (1 . 6 8 k g) を 2 0 L の反応器に投入し、溶液を攪拌しながら 5 0 に加熱した。 N a O H (水中 5 0 重量 % ; 1 8 6 g 、 2 . 3 3 m o l) を次いで加え、それに続いて水 (2 6 7 m L) によるライン洗浄を行った。 1 . 5 時間後、酢酸 (2 6 7 m L 、 4 . 6 6 m o l) を加えた。次いで、エタノール水溶液 (3 4 . 5 重量 % ; 3 . 0 L) 、それに続いてフォーム A (R a) - (+) - 1 7 - クロロ - 5 , 1 3 , 1 4 , 2 2 - テトラメチル - 2 8 - オキサ - 2 , 9 - ジチア - 5 , 6 , 1 2 , 1 3 , 2 2 - ペンタアザヘプタシクロ [2 7 . 7 . 1 . 1 4 , 7 . 0 1 1 , 1 5 . 0 1 6 , 2 1 . 0 2 0 , 2 4 . 0 3 0 , 3 5] オクタトリアコンタ - 1 (3 7) , 4 (3 8) , 6 , 1 1 , 1 4 , 1 6 , 1 8 , 2 0 , 2 3 , 2 9 , 3 1 , 3 3 , 3 5 - トリデカエン - 2 3 - カルボン酸一水和物 (0 . 8 g 、 0 . 0 0 1 m o l) 結晶化シードを加えた。混合物を 5 0 にて 4 . 5 時間かき混ぜ、次いで、さらなる 2 ポーション (4 . 2 L 及び 1 . 3 L) のエタノール水溶液 (3 4 . 5 重量 %) を (それぞれ、 4 . 1 時間及び 0 . 7 時間に亘り) 徐々に加えた。スラリーを 2 時間に亘り 2 0 に冷却し、 2 0 にて 1 7 時間保持した。スラリーを吸引下で濾過し、濾過ケークをエタノール水溶液 (3 4 . 5 重量 % ; 洗浄毎に 2 . 7 L) で 2 回洗浄し、その後、 4 0 の真空オーブンにおいて乾燥させ、フォーム A (R a) - (+) - 1 7 - クロロ - 5 , 1 3 , 1 4 , 2 2 - テトラメチル - 2 8 - オキサ - 2 , 9 - ジチア - 5 , 6 , 1 2 , 1 3 , 2 2 - ペンタアザヘプタシクロ [2 7 . 7 . 1 . 1 4 , 7 . 0 1 1 , 1 5 . 0 1 6 , 2 1 . 0 2 0 , 2 4 . 0 3 0 , 3 5] オクタトリアコンタ - 1 (3 7) , 4 (3 8) , 6 , 1 1 , 1 4 , 1 6 , 1 8 , 2 0 , 2 3 , 2 9 , 3 1 , 3 3 , 3 5 - トリデカエン - 2 3 - カルボン酸一水和物 (化合物 1 、 1 . 0 1 k g 、 9 9 . 4 重量 % 、 9 9 . 9 % e . e . 、 9 4 %) を得た ; m / z (E S +) 、 [M + H] + = 6 7 2 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6 , 2 7) 1 . 9 6 (s , 3 H) , 2 . 1 6 - 2 . 2 8 (m , 1 H) , 2 . 3 0 - 2 . 4 2 (m , 1 H) , 2 . 8 8 (d , 1 H) , 3 . 0 6 (d d d , 1 H) , 3 . 1 2 (d , 1 H) , 3 . 1 8 (d , 1 H) , 3 . 4 2 (d , 1 H) , 3 . 4 1 - 3 . 4 8 (m , 1 H) , 3 . 5 1 (s , 3 H) , 3 . 7 2 (s , 3 H) , 3 . 7 5 (s , 3 H) , 3 . 8 4 (t d , 1 H) , 4 . 0 9 (t d , 1 H) , 4 . 2 5 (d , 1 H) , 4 . 2 8 (d , 1 H) , 4 . 7 5 (s , 1 H) , 6 . 6 7 (d , 1 H) , 7 . 1 3 (d , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 4 0 (m , 1 H) , 7 . 4 3 - 7 . 4 7 (m , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 6 8 - 7 . 7 4 (m , 1 H) , 7 . 8 4 (d , 1 H) , 8 . 0 7 - 8 . 1 3 (m , 1 H) , 1 3 . 3 6 (b s , 1 H) . 20

【 0 0 8 3 】

キラル純度分析 H P L C 法の詳細 : カラム = C h i r a l P a k I E - 3 、 3 μ m 、 4 . 6 \times 2 5 0 m m ; 温度 = 4 0 ; 移動相 = 0 . 8 m L / 分で流れる 0 . 1 % T F A を含有する容量によって 5 0 : 5 0 のエタノール : ヘキサン ; 3 0 5 n m での U V による検出 ; 注入容量 = 1 0 μ L (これは調節して、適切な検出限界を達成し得る) ; 保持時間、それぞれ、 R a 及び S a エナンチオマーについて 8 . 5 分及び 1 1 . 5 分。 30

【 0 0 8 4 】

フォーム A の X R P D を図 1 に示し、結果を下記で表形式にする (表 1) 。

【 0 0 8 5 】

【表 1】

表 2. フォーム A についての XRPD ピーク

| 角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) | 強度 (%) |
|-----------------------------------|-----------|
| 18.2 | 100.0 |
| 12.5 | 87.7 |
| 14.4 | 82.7 |
| 8.4 | 75.8 |
| 17.2 | 70.4 |
| 26.8 | 64.4 |
| 10.7 | 59.0 |
| 27.7 | 55.9 |
| 30.2 | 45.6 |
| 23.0 | 42.0 |
| 20.5 | 40.5 |
| 19.2 | 39.4 |
| 7.0 | 35.9 |
| 25.0 | 35.3 |
| 17.6 | 34.5 |
| 23.7 | 34.4 |
| 19.8 | 33.4 |
| 24.5 | 31.8 |
| 22.0 | 30.9 |
| 20.9 | 30.8 |
| 24.2 | 28.8 |
| 37.6 | 27.1 |
| 31.5 | 26.9 |
| 22.3 | 26.5 |
| 13.9 | 25.3 |
| 13.7 | 23.9 |
| 29.0 | 23.9 |
| 34.5 | 22.9 |
| 26.3 | 21.3 |
| 13.1 | 20.8 |
| 29.4 | 20.7 |
| 15.6 | 19.8 |
| 36.9 | 17.9 |
| 15.1 | 17.9 |
| 36.4 | 16.7 |
| 32.8 | 16.6 |
| 38.2 | 16.2 |
| 28.6 | 16.1 |
| 35.5 | 14.9 |

10

20

30

40

【0086】

DSC 分析は、フォーム A が、約 121 の開始及び約 158 のピークを伴う脱溶媒和の吸熱事象、それに続く約 181 の開始及び約 194 のピークを伴う溶融 / 分解の吸熱事象を有することを示した。TGA は、フォーム A が、約 25 から約 160 の加熱によって約 4.0 % の質量損失を示すことを示した。フォーム A の代表的な DSC / TGA サーモグラムを、図 2 に示す。

【0087】

単結晶構造分析は、フォーム A が一水和物形態であることを確認した。結晶学的データ：空間群单斜晶系 P 2 (1)、単位格子寸法： $a = 13.83 (3)$ 、 $b = 7.578 ($

50

14) 、 $c = 33.57(6)$ 、 $\theta = 90.23(2)^\circ$ 、 $V = 3518(12)$ 3。

【0088】

X線粉末回折(XRPD)分析

XRPD分析を、Bruker AXS Inc(商標)(Madison, Wisconsin)から市販されているBruker D4回折計を使用して行った。XRPDスペクトルは、シリコン単結晶ウエハマウント(例えば、Brukerケイ素ゼロバックグラウンドX線回折試料保持器)上での分析のために材料の試料(概ね20mg)を乗せ、顕微鏡用スライドを用いて試料を薄層へと広げることによって得た。試料を毎分30回転数で回転させ(計数統計を改善するため)、1.5406オングストローム(すなわち、約1.54オングストローム)の波長を伴う40kV及び40mAで作動する銅ロングファインフォーカス管によって生じるX線で照射した。試料を、シータ-シータモードで2度~40度の範囲の2シータに亘って、0.02度2シータ増分当たり1秒間曝露させた(連続スキャンモード)。操作時間は、31分41秒であった。

10

【0089】

XRPD2値は、合理的な範囲、例えば、 $\pm 0.2^\circ$ の範囲で変化し得、そのXRPD強度は、例えば、好ましい配向を含めた種々の理由によって本質的に同じ結晶形態について測定したとき変化し得る。XRPDの原理は、公開資料、例えば、Giacovazzo, C. et al. (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffraction*, John Wiley & Sons, New York; 及び Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, New Yorkに記載されている。

20

【0090】

DSC分析

DSC分析は、TA INSTRUMENTS(登録商標)(New Castle, Delaware)から入手可能であるQ SERIES(商標)Q1000DSC熱量計を使用して、標準的な方法によって調製した試料上で行った。試料(概ね2mg)をアルミニウム試料パン中に秤量し、DSCに移した。機器を50mL/分での窒素でバージし、データは、約10/分の動的加熱速度を使用して約22~300で集めた。熱データは、標準的なソフトウェア、例えば、TA INSTRUMENTS(登録商標)からのUniversal v.4.5Aを使用して分析した。

30

【0091】

熱重量測定分析(TGA)

TGAは、TA Instruments INSTRUMENTS(登録商標)(New Castle, Delaware)から入手可能であるQ SERIES(商標)Q500熱重量測定分析器を使用して、標準的な方法によって調製した試料上で行った。試料(概ね5mg)を、アルミニウム試料パン中に入れ、TGA炉に移した。機器を50mL/分での窒素でバージし、データは、10/分の動的加熱速度を使用して25~300で集めた。熱データは、標準的なソフトウェア、例えば、TA INSTRUMENTS(登録商標)からのUniversal v.4.5Aを使用して分析した。

40

【0092】

実施例1：化合物1のIn vitroでの活性

カスパーーゼ活性アッセイ：これは、Mcl-1阻害剤による6時間の処理の後の、MOLP-8(多発性骨髄腫)、KMS-12-BM(多発性骨髄腫)、MV4;11(急性骨髄性白血病)、及びNCI-H23(非小細胞肺癌)細胞におけるアポトーシスの誘発を測定する細胞アッセイである。1日目に、3000個(MOLP-8、KMS-12-BM、MV4;11)又は1250個(NCI-H23)の細胞/ウェルを、384ウェル

50

ルホワイトマイクロプレートにおいて 50 μ L の成長培地 (MV4;11 について IMD M + 10% FBS + 2 mM の L-G1u、及びその他の全てについて RPMI-1640 + 10% FBS + 2 mM の L-G1u) を添加し、一晩インキュベートした (37、5% CO₂、80% RH)。2日目に、ECHO 音響液体ハンドラーを使用して、細胞を化合物 I で処理した (10 ポイントハーフログ段階希釈、31.5 μ M の最高濃度、0.3% 最終 DMSO 濃度)。6 時間のインキュベーション (37、5% CO₂、80% RH) 後、25 μ L のカスパーーゼ-G103/7 試薬 (Promega) を各ウェルに加え、プレートを光から保護して、室温にて 30 分間インキュベートした。100 ms の積分時間を伴う Infinite M200 マイクロプレートリーダー (Tecan) を使用してルミネセンスを記録した。EC₅₀ 値は、GeneData 分析ソフトウェアを使用して計算し、下記の表 2 において示す。

【0093】

【表 2】

表 2. *in vitro* でのカスパーーゼ活性アッセイからの結果

| 細胞系 | 化合物 I カスパーーゼ活性, EC ₅₀ (nM) |
|-----------|---|
| MOLP-8 | 30 |
| KMS-12-BM | 43 |
| MV4;11 | 20 |
| NCI-H23 | 193 |

10

20

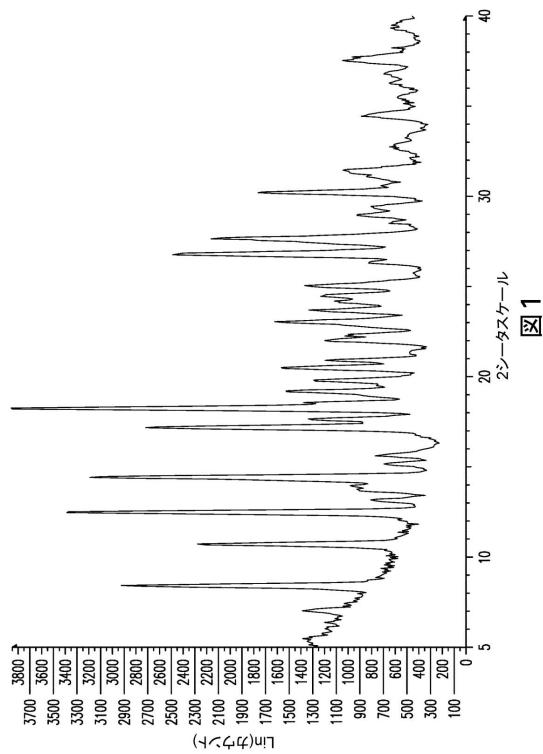
30

40

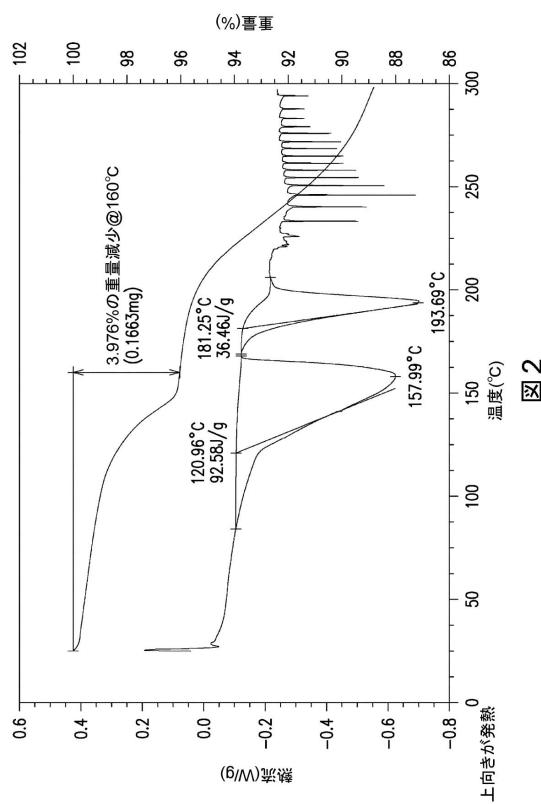
50

【図面】

【図1】



【図2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(72)発明者 サイモン・ハーディ
英國エスケイ10・4ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ

(72)発明者 アンドリュー・スターク
英國エスケイ10・4ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ

(72)発明者 アレクサンダー・ハード
アメリカ合衆国02451マサチューセッツ州ウォルサム、ゲイトハウス・ドライブ35番、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ボストン

(72)発明者 チン・イエ
アメリカ合衆国02451マサチューセッツ州ウォルサム、ゲイトハウス・ドライブ35番、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ボストン

(72)発明者 ジェン・シャオラン
アメリカ合衆国02451マサチューセッツ州ウォルサム、ゲイトハウス・ドライブ35番、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ボストン

(72)発明者 カティ・フェラル
オランダ9747アーテー・フローニングン、カデイク3番、シンコム・ベスローテン・フェンノートシャップ

(72)発明者 ヤン・クーク
オランダ9747アーテー・フローニングン、カデイク3番、シンコム・ベスローテン・フェンノートシャップ

(72)発明者 デバシス・ハズラ
アメリカ合衆国40202ケンタッキー州ルイスビル、イースト・ジェファーソン・ストリート201番、スウィート・ナンバー304、ファーマロン・インコーポレイテッド

審査官 高森 ひとみ

(56)参考文献 米国特許出願公開第2016/0106731(US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07C
C07D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)